

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA



Epidemiologia da insuficiência renal crónica e anemia associada em adultos

Sandrine Marques Gordino

Mestrado em Bioquímica
Especialização em Bioquímica Médica

Dissertação orientada por:
Francisco Pinto e Carlos Cardoso

2019

Agradecimentos

Agradeço à minha família que me acompanhou sempre nesta longa caminhada, com alguns obstáculos, mas com a força e carinho de todos foram mais facilmente ultrapassados.

Agradeço aos meus amigos que sempre me apoiaram e me ajudaram a seguir em frente, transmitindo-me motivação e força para realizar este trabalho até ao fim.

Agradeço aos Professores Francisco Pinto e Carlos Cardoso pela dedicação, disponibilidade e compreensão que sempre demonstraram, pois sem eles não seria possível chegar ao fim desta etapa.

Agradeço ao Laboratório Joaquim Chaves de Miraflores por se ter disponibilizado a facultar os dados inerentes a este estudo.

O meu sincero agradecimento a todas as pessoas que de forma direta ou indireta me ajudaram a concretizar este desafio.

Resumo

A doença renal crónica (DRC) é considerada um problema de saúde pública em todo o mundo. É uma síndrome clínica decorrente da perda lenta, progressiva e irreversível da taxa de filtração glomerular. A perda superior a 75% resulta numa instabilidade hídrica e eletrolítica. Independentemente da etiologia da doença de base, os principais desfechos em pacientes com DRC são as suas complicações, tais como anemia, acidose metabólica, desnutrição e alteração do metabolismo de cálcio e fósforo, decorrentes da perda funcional renal, óbito (principalmente por causas cardiovasculares) e perda de função renal. A carga socioeconómica da terapia renal substitutiva é muito elevada, assim como a mortalidade cardiovascular associada à DRC. Medidas terapêuticas e preventivas, como a diálise e o transplante renal, têm impacto parcial e novos estudos são necessários. Estes desfechos indesejados podem ser prevenidos ou retardados se a DRC for diagnosticada precocemente e as medidas nefro e cardioprotetoras implementadas o mais rápido possível.

A anemia é uma importante complicação da DRC, sendo a deficiência de ferro e de eritropoietina (EPO) os principais determinantes da sua ocorrência em pacientes submetidos à diálise. A anemia provoca palidez cutânea, fraqueza, indisposição, *deficit* de atenção, prejuízo na qualidade de vida e maior mortalidade nos pacientes com DRC. A Anemia de Doença Crónica (ADC) é usualmente definida como a anemia que ocorre em distúrbios infecciosos crónicos, inflamatórios ou doenças neoplásicas e é uma das síndromes clínicas mais comuns na prática clínica. Caracteristicamente, a ADC corresponde à anemia normocrómica normocítica, leve a moderada, e caracteriza-se por falta de ferro na presença de depósitos adequados de ferro. Os três principais mecanismos patológicos envolvidos na ADC são a diminuição da sobrevivência da hemácia, a falha da medula óssea em aumentar a produção de glóbulos vermelhos para compensar o aumento da sua falta e o distúrbio da mobilização de depósito de ferro do sistema mononuclear fagocitário. O papel central dos monócitos e dos macrófagos e o aumento da produção de citocinas mediadoras da resposta imune ou inflamatória, tais como TNF- α , INF- γ e IL-1, estão implicados nos três processos envolvidos no desenvolvimento da ADC. Há cerca de 30 anos atrás, o tratamento da ADC foi revolucionado pela introdução da EPO humana recombinante que permitiu reduzir drasticamente a necessidade de transfusões sanguíneas. Tendo por base os mecanismos moleculares que controlam a eritropoiese, nomeadamente a regulação da expressão do gene da EPO através do sistema do HIF, GATA-2 e NF-kB, surgiram vários fármacos e estratégias terapêuticas para o tratamento da anemia. O principal objetivo destes novos tratamentos passa por desenvolver outras vias de administração, mais cómodas para o doente, como a terapia oral, e facilitar a produção, armazenamento e frequência de administração dos fármacos.

Palavras-chave: DRC, CFR, Anemia, Creatinina, TFG

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is considered a public health problem in worldwide. It is a clinical syndrome due to the slow, progressive and irreversible loss of glomerular filtration rate. Loss greater than 75% results in water and electrolytic instability. Regardless of the etiology of the underlying disease, the main outcomes in patients with CKD are its complications, such as anemia, metabolic acidosis, malnutrition and altered calcium and phosphorus metabolism, due to renal functional loss, death (mainly due to cardiovascular causes) and loss of renal function. The socioeconomic burden of renal replacement therapy is very high, as is cardiovascular mortality associated with CKD. Therapeutic and preventive measures, such as dialysis and renal transplantation, have partial impact and new studies are needed. These unwanted outcomes can be prevented or delayed if CKD is diagnosed early and nephro and cardioprotective measures are implemented as soon as possible.

Anemia is an important complication of CKD, with iron deficiency and erythropoietin (EPO) being the main determinants of its occurrence in patients undergoing dialysis. Anemia causes skin paleness, weakness, indisposition, attention deficit, impairment in quality of life and higher mortality in patients with CKD. Chronic Disease Anemia (CDA) is usually defined as anemia that occurs in chronic infectious disorders, inflammatory, or neoplastic diseases and it's one of the most common clinical syndromes in clinical practice. Characteristically, CDA corresponds to normochromic normocytic anemia, mild to moderate, and it's characterized by lack of iron in the presence of adequate iron deposits. The three major pathological mechanisms involved in CDA are decreased survival of the erythrocyte, failure of the bone marrow to increase the production of red blood cells to compensate for the increase in its demand and the disturbance of mobilization of iron deposition of the phagocytic mononuclear system. The central role of monocytes and macrophages and the increased production of cytokines mediating the immune or inflammatory response, such as TNF- α , INF- γ and IL-1, are implicated in the three processes involved in the development of CDA. About 30 years ago, CDA treatment was revolutionized by the introduction of recombinant human EPO, which dramatically reduced the need for blood transfusions. Based on the molecular mechanisms that control erythropoiesis, namely the regulation of EPO gene expression through the HIF, GATA-2 and NF-kB system, several drugs and therapeutic strategies have emerged for the treatment of anemia. The main objective of these new treatments is to develop other routes of administration, more comfortable for the patient, such as oral therapy, and to facilitate the production, storage and frequency of administration of the drugs.

Keywords: CKD, CFR, Anemia, Creatinine, GFR

Índice

Agradecimentos.....	II
Resumo.....	III
Abstract.....	IV
Lista de quadros e figuras.....	VI
Lista de abreviaturas.....	VII
Introdução.....	1
- Doença renal crónica.....	1
- Etiologia.....	1
- Apresentação Clínica.....	3
- Fisiopatologia.....	5
- Estadiamento.....	6
- Abordagem terapêutica segundo os estágios da doença renal crónica.....	7
- Tratamento.....	8
- Anemia da doença renal crónica no adulto.....	9
- Epidemiologia.....	9
- Eritropoietina.....	10
- Etiologia.....	11
- Fisiopatologia.....	14
- Diagnóstico.....	15
- Biomarcadores.....	15
- Diagnóstico diferencial.....	16
- Tratamento.....	16
Objetivo do estudo.....	18
Metodologia.....	19
Resultados.....	24
Discussão.....	50
Conclusão.....	51
Bibliografia.....	52

Lista de quadros e figuras

- Tabela 1.1 - Índices hematimétricos.....	10
- Figura 1.1 - Representação esquemática da ação das citocinas e da lactoferrina no metabolismo do ferro em doentes com ADC.....	12
- Tabela 1.2 - Condições patológicas associadas à ADC.....	13
- Tabela 1.3 - Diagnóstico laboratorial diferencial entre a ADC e a Anemia Ferropénica.....	15
- Figura 1.2 - Citómetro de fluxo.....	19
- Figura 1.3 - Amostra obtida do estudo.....	23
- Gráfico 1.1 - Distribuição dos níveis de Hemoglobina com os níveis de Creatinina em toda a população.....	24
- Gráfico 1.2 - Distribuição dos níveis de Hemoglobina com os níveis de GFR-MDRD em toda a população.....	24
- Gráfico 1.3 - Distribuição dos níveis de Hemoglobina com os níveis de GFR-CKD em toda a população.....	25
- Gráfico 1.4 - Distribuição dos níveis de Hemoglobina com os níveis de eGFR em toda a população.....	25
- Tabela 1.4 - Percentagem de população com anemia entre os 18 e os 65 anos.	26
- Tabela 1.5 - Percentagem de população com CFR e DRC entre os 18 e os 65 anos.....	26
- Tabela 1.6 - Percentagem de população com CFR + anemia e DRC + anemia entre os 18 e os 65 anos.....	27
- Tabela 1.7 - Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e CFR/sem CFR resultante dos níveis de hemoglobina e creatinina.....	28
- Gráfico 1.5 - Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e creatinina pela idade no CFR.....	29
- Gráfico 1.6 - Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e creatinina pela idade no CFR.....	30
- Gráfico 1.7 - Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e creatinina pela idade no CFR.....	30
- Tabela 1.8 - Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e DRC/sem DRC resultante dos níveis de hemoglobina e creatinina.....	31
- Gráfico 1.8 - Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e creatinina pela idade na DRC.....	32
- Gráfico 1.9 - Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e creatinina pela idade na DRC.....	32
- Gráfico 1.10 - Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e creatinina pela idade na DRC.....	33
- Tabela 1.9 - Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e CFR/sem CFR resultante dos níveis de hemoglobina e GFR-MDRD.....	33
- Gráfico 1.11 - Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e GFR-MDRD pela idade no CFR.....	34
- Gráfico 1.12 - Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e GFR-MDRD pela idade no CFR.....	35
- Gráfico 1.13 - Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e GFR-MDRD pela idade no CFR.....	35
- Tabela 1.10 - Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e DRC/sem DRC resultante dos níveis de hemoglobina e GFR-MDRD.....	36

- Gráfico 1.14 - Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e GFR-MDRD pela idade na DRC..	37
- Gráfico 1.15 - Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e GFR-MDRD pela idade na DRC.....	37
- Gráfico 1.16 - Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e GFR-MDRD pela idade na DRC.....	38
- Tabela 1.11 - Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e CFR/sem CFR resultante dos níveis de hemoglobina e GFR-CKD.....	38
- Gráfico 1.17 - Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e GFR-CKD pela idade no CFR.....	40
- Gráfico 1.18 - Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e GFR-CKD pela idade no CFR.	40
- Gráfico 1.19 - Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e GFR-CKD pela idade no CFR.....	41
- Tabela 1.12 - Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e DRC/sem DRC resultante dos níveis de hemoglobina e GFR-CKD.....	41
- Gráfico 1.20 - Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e GFR-CKD pela idade na DRC.....	43
- Gráfico 1.21 - Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e GFR-CKD pela idade na DRC.....	43
- Gráfico 1.22 - Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e GFR-CKD pela idade na DRC.....	44
- Tabela 1.13 - Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e CFR/sem CFR resultante dos níveis de hemoglobina e eGFR.....	44
- Gráfico 1.23 - Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e eGFR pela idade no CFR.....	46
- Gráfico 1.24 - Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e eGFR pela idade no CFR.....	46
- Gráfico 1.25 - Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e eGFR pela idade no CFR.....	47
- Tabela 1.14 - Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e DRC/sem DRC resultante dos níveis de hemoglobina e e-GFR.....	47
- Gráfico 1.26 - Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e eGFR pela idade na DRC.....	48
- Gráfico 1.27 - Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e eGFR pela idade na DRC.....	49
- Gráfico 1.28 - Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e eGFR pela idade na DRC.....	49

Lista de abreviaturas

ADC – Anemia de Doença Crónica
ADH – Hormona Antidiurética
AEEs – Agentes Estimuladores da Eritropoiese
AGE – Aumento nos produtos finais de Glicação Avançada
BRAT 1 – Bloqueadores do Recetor 1 da Angiotensina
CFR – Compromisso da Função Renal
CHCM – Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DCV – Doença Cardiovascular
DP – Diálise Peritoneal
DPA – Diálise Peritoneal Automatizada
DPAC – Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua
DPI – Diálise Peritoneal Intermitente
DRC – Doença Renal Crónica
EPO – Eritropoietina
FFR – Falência Funcional Renal
FG – Filtração Glomerular
FI – Fator Intrínseco
HAS – Hipertensão Arterial Sistémica
HCM – Hemoglobina Corpuscular Média
 HCO_3^- - Bicarbonato
HD – Hemodiálise
HHcy – Hiper-homocisteinemia
HIF – Fator Induzido por Hipóxia
HVE – Hipertrofia do Ventriculo Esquerdo
IECA – Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
IL – Interleucina
IRA – Insuficiência Renal Aguda
IST – Índice de Saturação de Transferrina
MDRD – Modification of Diet in Renal Disease
NF- κ B – Fator Nuclear Kappa B
NHANES III – National Health and Nutrition Examination Survey III
PBT – Polibutileno Tereftalato
PhD – Domínio da Prolil Hidroxilase
REPC – Células Produtoras de EPO Renal
RTF – Recetor da Transferrina
TFG – Taxa de Filtração Glomerular
TIH – Tempo de Internamento Hospitalar
TNF – Fator de Necrose Tumoral
TR – Transplante renal
TRS – Terapia renal substitutiva
VCM – Volume Corpuscular Médio

Introdução

Doença renal crónica

- Epidemiologia:

A doença renal crónica (DRC) é caracterizada pela perda lenta, progressiva e irreversível da função renal¹, sendo reconhecida como um problema global de saúde pública.² Nesta condição, o volume e a composição de solutos não podem ser regulados pelos rins, fazendo com que os doentes desenvolvam edema, acidose metabólica e hipercalemia. Geralmente, no início, a fase de insuficiência renal é assintomática, o que resulta numa real necessidade de monitorização e acompanhamento da doença nos estágios iniciais para a sua prevenção e controlo.³ O adequado diagnóstico precoce e o tratamento permite reduzir complicações e mortalidade cardiovasculares.² Com o diagnóstico da doença é possível tratar o doente com diálise ou transplante renal, a fim de impedir a progressão da doença. A diálise pode ser peritoneal ou hemodiálise (HD).³ A escolha do transplante renal (TR) pode oferecer melhor qualidade de vida aos indivíduos e melhor sobrevida quando bem indicado.⁴ Desta forma, as medidas preventivas são altamente necessárias e a busca de novos biomarcadores e novas estratégias terapêuticas é intensa.⁵ Os sinais e sintomas que frequentemente aparecem quando a doença se torna mais avançada são: disúria, polaciúria, nictúria, edema em membros inferiores e ao redor dos olhos, dor lombar, anemia, náusea, oligúria e anúria.³ O aumento no número de casos tem sido reportado na última década em diferentes contextos, associados ao envelhecimento e à transição demográfica da população, como resultado da melhoria na expectativa de vida e do rápido processo de urbanização. A hipertensão arterial, diabetes e glomerulonefrite primária são as principais causas, ao passo que disparidades socioeconómicas, raciais e de género são também fatores determinantes. Em países desenvolvidos, o rastreamento estima prevalência da doença renal crónica entre 10 e 13% na população adulta. Nos países em desenvolvimento, os dados de prevalência são limitados e heterogêneos.²

Na criança, a DRC está associada com relevante mortalidade cardiovascular, hospitalizações e problemas específicos comuns, como comprometimento do crescimento e alterações biopsicossociais, gerando impacto na qualidade de vida. Estudos demonstram que crianças e adolescentes portadores de DRC podem apresentar alterações na qualidade de vida, força muscular, função pulmonar e capacidade funcional.¹

- Etiologia

A insuficiência renal aguda (IRA) é a redução aguda da função renal em horas ou dias. Refere-se, principalmente, à diminuição do ritmo de filtração glomerular (FG), porém ocorrem também disfunções no controlo do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico.⁶ Esta é uma das complicações mais significativas em doentes críticos, contribuindo para mais de metade das mortes, aumentando o tempo de internamento hospitalar (TIH) e o risco de morte, e está associada à necessidade de terapia renal substitutiva (TRS). Os indivíduos que sobrevivem a um episódio de IRA estão em risco de desenvolvimento de DRC e podem avançar para estágios mais avançados da mesma. Os fatores de risco relevantes para a progressão de IRA para DRC incluem a necessidade de TRS, gravidade da IRA, envelhecimento e diabetes. No entanto, o mecanismo pelo qual a IRA leva à DRC progressiva não é totalmente compreendido. Estudos pré-clínicos apontam para possíveis mecanismos, tais como lesão endotelial aguda e perda de nefrónios.⁷

A hipertensão é uma causa frequente de DRC. A transmissão da hipertensão arterial sistémica (HAS) para o glomérulo determina lesão no capilar glomerular.⁸ Esta HAS, também conhecida como pressão

alta,⁹ é uma doença crónica altamente prevalente,¹⁰ que provoca ao longo do tempo lesões em órgãos-alvo de maneira silenciosa. É uma das doenças mais frequentes na população mundial, pois o estilo de vida e o *stress* interferem diretamente na maioria dos casos. De tal modo, denomina-se HAS como uma síndrome multifatorial caracterizada pela presença de níveis tensionais elevados, associados a alterações metabólicas e hormonais. Esta síndrome pode causar consequências graves em alguns órgãos como o coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos.⁸ De acordo com a sua etiologia, a HAS pode ser classificada em dois subtipos: primária ou essencial que representa aproximadamente 95% dos casos e se caracteriza por não possuir etiologia definida, ou secundária que corresponde a cerca de 5% dos casos e que apresenta etiologia definida.⁹ A hipertensão arterial atinge cada vez mais jovens, adultos e idosos, sendo classificada como uma doença crónica associada a vários fatores e uma doença de curso mundial devido aos seus riscos e dificuldades de controlo.⁸ Nos últimos 50 anos tem-se entendido que o rim é composto por muita inervação, com fibras pós-ganglionares simpáticas eferentes que estão associadas com arteríolas aferentes e eferentes renais, aparelhos justaglomerulares e sistema tubular renal. Os doentes com DRC têm um aumento do volume intravascular e uma atividade imprópria do eixo renina-angiotensina-aldosterona, levando à retenção de sódio. Da mesma maneira, coexistem com a hiperatividade simpática, disfunção endotelial e aumento na rigidez vascular, que está associada com o desenvolvimento de hipertensão arterial.¹¹ Com base na fisiopatologia, técnicas invasivas têm sido desenvolvidas para o controlo da hipertensão arterial. Inicialmente era realizada nefrectomia aberta, evoluindo posteriormente para a nefrectomia laparoscópica, com melhores resultados em termos de embolização de artérias renais.¹² Atualmente, esta embolização é uma alternativa mais atraente, segura e eficaz para o manejo da hipertensão arterial, no entanto, a desnervação renal é outra opção terapêutica.¹⁰ Alguns aspetos devem ser observados no tratamento da hipertensão arterial:

- Doentes com DRC, cursando com proteinúria >1,0 g/dia, devem ser tratados preferencialmente com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou, em caso de intolerância a este grupo de drogas, com bloqueadores do recetor 1 da angiotensina (BRAT 1). O nível de PA recomendado é < 125/75 mmHg;

- Doentes com DRC, cursando com proteinúria <1,0 g/dia, recomenda-se o tratamento com IECA ou BRAT 1. O nível de PA recomendado é < 130/80 mmHg;

- Para doentes hipertensos, com DRC associada à doença vascular da artéria renal, o tratamento deve ser semelhante ao dos doentes hipertensos.

Recomenda-se precaução quando se utilizar IECA ou BRAT 1 pelo risco de insuficiência renal aguda e/ou hipercalemia.⁸

A diabetes *mellitus* é uma disfunção metabólica de múltipla etiologia caracterizada por hiperglicemia crónica resultante da deficiência na secreção de insulina, ação da insulina ou ambos. Esta é uma das principais causas de mortalidade, insuficiência renal, amputação de membros inferiores, cegueira e doença cardiovascular em todo o mundo, incluindo doenças coronárias e acidentes vasculares cerebrais.¹³ A hiperglicemia é um fator de risco independente para nefroesclerose diabética. O controlo glicémico nesses doentes é um desafio, pois envolve orientação dietética complexa, aderência medicamentosa e limitação no uso dos hipoglicemiantes orais, particularmente nos estágios mais avançados da DRC (4 e 5). Recomenda-se manter a hemoglobina glicada em níveis < 7,0% e a glicemia pós-prandial < 140 mg/dL. A metformina é recomendada para doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e DRC de estágios 1 e 2, nos quais a FG encontra-se estável nos últimos três meses. Pode ser mantida em doentes diabéticos tipo 2 e com DRC de estágio 3, desde que a FG mantenha-se estável. Devido ao perigo da acumulação de ácido láctico, recomenda-se a interrupção do tratamento com metformina sempre que houver agravamento da função renal, como acontece na insuficiência cardíaca descompensada, tratamento com IECA ou BRAT 1 nos doentes com doença das artérias renais, uso de anti-inflamatórios não-esteróides, estudos de imagem com contraste iodado e uso abusivo de diuréticos. Nos doentes com DRC e diabetes, o tratamento com sulfonilureias de curta ação é mais indicado do que

com as apresentações de longa ação.⁸ O aumento da incidência de diabetes em termos mundiais tem sido relacionado às modificações de estilo de vida e do meio ambiente trazidas pela industrialização. Estas modificações levam à obesidade, ao sedentarismo e ao consumo de uma dieta rica em calorias e em gorduras.¹²

Tanto a diabetes *mellitus* como a hipertensão arterial estão intimamente relacionadas ao sobrepeso ou obesidade.¹⁴ A obesidade é uma entidade clínica bastante comum, a qual pode evoluir com graves consequências, além da ligação com importantes implicações sociais, psicológicas e clínicas. Como uma epidemia mundial que acomete países desenvolvidos e em desenvolvimento, a obesidade não poderia deixar de estar presente em indivíduos com DRC. A presença de excesso de peso, especialmente obesidade visceral, contribui para um maior risco de complicações metabólicas e cardiovasculares em doentes renais crônicos, sendo o risco de morte por doença cardiovascular (DCV) para esses doentes até 30 vezes maior quando comparado ao da população geral.⁴

- Apresentação clínica

A DRC pode expressar algumas manifestações orais, como xerostomia, estomatite urêmica, alterações radiográficas dos ossos maxilares, formação de cálculo dentário decorrente do aumento da concentração de cálcio e fósforo séricos, alta concentração de ureia na saliva, remodelação óssea anormal após extração, erupção dentária atrasada, baixa prevalência de cáries, mobilidade dentária, sensibilidade à percussão e mastigação, entre outras. A doença periodontal é uma doença infecciosa e inflamatória dos tecidos de suporte dos dentes, osso alveolar e ligamento periodontal e esta também se mostrou prevalente em portadores de DRC e pode ser dividida em dois diferentes grupos: gengivites e periodontites. As gengivites caracterizam-se por eritema, edema e alargamento do tecido gengival e são reversíveis com o tratamento. A periodontite caracteriza-se pela reabsorção do osso alveolar que dá suporte aos dentes.¹⁵ Diversos distúrbios hematológicos e genéticos têm sido associados ao desenvolvimento da periodontite e à progressão da doença. Trabalhos sobre a patogênese da doença periodontal demonstram que a presença de bactérias periodontopatogênicas, por meio dos seus componentes bacterianos, como lipopolissacarídeos e endotoxinas, pode desencadear uma resposta imunoinflamatória, caracterizada pela liberação de mediadores inflamatórios, que são os principais fatores associados com a destruição do tecido periodontal.¹⁶ Assim, a periodontite tem sido associada a uma resposta inflamatória sistêmica aumentada na população geral e a análise dos dados do National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) encontrou uma associação positiva entre níveis elevados de marcadores inflamatórios, como é o exemplo da proteína C-reativa e da severidade da doença periodontal.¹⁵ A doença periodontal foi avaliada como um dos fatores de risco em potencial para a mortalidade de doentes em hemodiálise.¹⁶ Os microrganismos anaeróbicos de Gram-negativo são a principal causa da perda óssea. A presença da bolsa periodontal é o sinal chave para o diagnóstico da periodontite e, em muitos casos, ocasiona mobilidade dentária. A prevalência e a severidade da periodontite têm sido descritas como sendo mais prevalentes em doentes renais crônicos do que na população em geral.¹⁵

Por outro lado, a terapia periodontal pode ser um tratamento coadjuvante de impacto para indivíduos que necessitam de hemodiálise.¹⁶ Vilela et al. investigaram a influência do tratamento periodontal nos níveis séricos de proteína C-reativa e interleucina-6 em doentes com DRC.¹⁷ Após 3 meses, observaram que o tratamento periodontal resultou na redução destes marcadores inflamatórios indicando associação da doença periodontal crônica com a DRC. Houve ainda diminuição dos índices de proteína C-reativa de doentes em hemodiálise após 6 meses da intervenção periodontal.¹⁸ É muito importante, nos doentes renais crônicos, avaliar o risco e o diagnóstico correto da doença periodontal, com o objetivo de elaborar um plano de tratamento adequado e uma terapia de manutenção. O modelo de avaliação do risco de

doença periodontal tem como finalidade avaliar a suscetibilidade, progressão e prognóstico da doença de cada indivíduo.¹⁶

Para além disso, a DRC também traz consigo algumas manifestações psíquicas, acarretando alterações na interação social e desequilíbrios psicológicos, não somente do doente como também da família que o acompanha. Uma delas é a depressão que é considerada a complicação mais comum nos doentes em diálise e geralmente significa uma resposta a alguma perda real, ameaçada ou imaginada. Humor depressivo persistente, autoestima prejudicada e sentimentos pessimistas são algumas manifestações psicológicas. As queixas fisiológicas incluem distúrbio de sono, alterações de apetite e peso, secagem da mucosa oral e diminuir do interesse sexual. Os sintomas depressivos precisam ser analisados com muita atenção, pois podem ser confundidos com sintomas de urémia (níveis elevados de ureia).¹⁹

Outras manifestações atribuídas à DRC são a osteodistrofia renal, deposição de alumínio, deposição de amiloide, espondiloartropatia destrutiva, rutura de tendão, deposição de cristal, infeção e necrose vascular, entre outras.²⁰

O termo osteodistrofia renal refere-se a todos os tipos de doença óssea decorrentes da insuficiência renal.²¹ A doença óssea é devida, principalmente, aos efeitos do hiperparatireoidismo secundário.²²

Na DRC e hemodiálise, o alumínio dietético é inadequadamente eliminado, sendo depositado no osteoide do osso recém-formado, inibindo a mineralização e levando à osteomalácia.²¹ Os efeitos tóxicos do alumínio podem ocorrer isoladamente ou secundários ao hiperparatireoidismo. O hiperparatireoidismo, entretanto, parece proteger contra a toxicidade óssea do alumínio e vice-versa. Outras manifestações associadas são a anemia e a demência.²²

As manifestações clínicas da amiloidose raramente são observadas em doentes não submetidos a tratamento dialítico. Não há diferença de prevalência entre amiloidose associada à hemodiálise e à diálise peritoneal ambulatoria contínua (DPAC).²³ A deposição da proteína β 2-microglobulina aumenta com a duração da hemodiálise e envolve principalmente o sistema osteoarticular.²⁴ Em doentes submetidos à diálise, a taxa de produção da β 2-microglobulina é maior que a de remoção, resultando em concentrações séricas aumentadas em até 60 vezes. Outras manifestações relacionadas são o dedo em gatilho, rutura espontânea de tendão, hemartrose e fratura patológica.²³

O esqueleto axial pode estar acometido em cerca de 10% dos doentes submetidos à diálise a longo prazo, apresentando-se na forma de espondiloartropatia destrutiva.²¹ A coluna cervical baixa é a mais afetada, mas pode envolver também a coluna torácica e lombar. Depósitos de proteína amiloide β 2-microglobulina foram demonstrados em ligamentos para-vertebrais e discos intervertebrais de doentes com essa espondiloartropatia.²³ As alterações radiológicas incluem estreitamento dos espaços intervertebrais e erosão das lâminas vertebrais terminais sem a formação perceptível de osteófitos ou esclerose. A maioria dos doentes com alterações radiológicas, entretanto, não possui manifestações clínicas. A dor cervical é o sintoma inicial. Manifestações neurológicas são raras e apresentam-se como radiculopatia cervical ou mielopatia decorrente da deposição de β 2-microglobulina no canal vertebral.^{21,23}

É relativamente comum a rutura espontânea do tendão em doentes em diálise crônica, podendo ser vista em até 15% deles. Geralmente está associada ao hiperparatireoidismo secundário, mas pode também estar relacionada à amiloidose por β 2-microglobulina.²⁵ O tendão do quadríceps é o mais acometido. A reparação cirúrgica deve ser prontamente realizada. O tratamento medicamentoso visa controlar a dor e o hiperparatireoidismo secundário.²³

As manifestações clínicas da artrite induzida por cristais são semelhantes, tornando-se necessária a pesquisa de cristais no líquido sinovial para a distinção. Os cristais envolvidos são o pirofosfato de cálcio diidratado, urato monossódico, hidroxiapatita e oxalato de cálcio. Os cristais de pirofosfato de cálcio diidratado causam artrite em doentes em hemodiálise mais comumente que os cristais de urato monossódico, principalmente quando o hiperparatireoidismo é mal controlado.²³ Afeta, geralmente,

articulações médias ou grandes, como os joelhos. As crises agudas são caracterizadas por início súbito de dor articular intensa associada a edema, eritema e calor, decorrente da libertação dos cristais para o espaço articular.²⁶ Os cristais de hidroxapatita causam artrite principalmente quando o produto cálcio-fósforo excede 75 mg/dL.^{2,21} O controlo da hiperfosfatemia e do hiperparatiroidismo ajuda a prevenir a deposição dos cristais. Cristais de oxalato de cálcio podem causar sinovite aguda e crónica tanto em doentes em hemodiálise quanto em diálise peritoneal. As pequenas articulações são as mais envolvidas.²³

A prevalência de osteonecrose em doentes submetidos à hemodiálise varia de 3 a 18%, sendo a cabeça do fémur o local mais frequentemente acometido. Está mais associada ao transplante renal e ao uso de corticosteroides, acometendo de 5 a 30% dos doentes transplantados.²⁷

- Fisiopatologia

Os rins exercem múltiplas funções que podem ser didaticamente caracterizadas como filtração, reabsorção, homeostasia, funções endocrinológicas e metabólicas. A função primordial dos rins é a manutenção da homeostasia, regulando o meio interno predominantemente pela reabsorção de substâncias e iões filtrados nos glomérulos e excreção de outras substâncias. A fisiologia renal apresenta dados impressionantes desde a filtração até à formação final da urina. A cada minuto esses órgãos recebem cerca de 1.200 a 1.500 ml de sangue (os quais são filtrados pelos glomérulos) e geram 180 ml/minuto de um fluido praticamente livre de células e proteínas, tendo em vista que essa membrana biológica permite a passagem de moléculas com tamanho até 66 kDa. Os túbulos proximal e distal, a alça de Henle e o ducto coletor encarregam-se de reabsorver e secretar iões e outras substâncias, garantindo o equilíbrio homeostático, tudo isso regulado por uma série de hormonas, destacando-se o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a hormona antidiurética (ADH), além de outras substâncias, como o óxido nítrico.²⁸ Em geral, os exames laboratoriais que avaliam a função renal tentam estimar a taxa de filtração glomerular (TFG), definida como o volume plasmático de uma substância que pode ser completamente filtrada pelos rins numa determinada unidade de tempo. A TFG é uma das mais importantes ferramentas na análise da função renal, sendo também um indicador do número de nefrónios funcionais. Como medida fisiológica, ela já provou ser o mais sensível e específico marcador de mudanças na função renal.²⁹ Assim, com a queda progressiva da TFG observada na DRC - e consequente perda das funções regulatórias, excretórias e endócrinas -, ocorre o comprometimento de essencialmente todos os outros órgãos do organismo. Quando a queda da TFG atinge valores muito baixos, geralmente inferiores a 15 mL/min, estabelece-se a falência funcional renal (FFR).¹⁴ A TFG varia com a idade, sexo, e massa muscular. Diminui com a idade e quando é inferior a 60mL/min/1,73m² representa diminuição de cerca de 50% da função renal normal e, abaixo deste nível, aumenta a prevalência das complicações da DRC.⁸ Em alternativa à TFG, temos os marcadores séricos (como a creatinina sérica ou os novos marcadores de baixo peso molecular (cistatina C e polibutileno tereftalato (PBT)) que são usados para avaliar a função renal. A cistatina C é um inibidor da proteinase cisteína, com 13kDa, produzida por todas as células nucleadas e livremente filtrada pelo glomérulo renal.³⁰ A PBT é uma glicoproteína da família das proteínas lipocalinas.³¹ Enquanto a determinação da TFG é baseada na medida de marcadores exógenos, o doseamento de creatinina, cistatina C ou PBT no soro reflete a acumulação de substâncias normalmente removidas pela filtração glomerular. Os valores de referência da creatinina são entre 0,5 a 1,1 mg/dL para o sexo feminino e 0,7 a 1,2 mg/dL para o sexo masculino. Se os valores forem superiores a 1,1 ou 1,2 mg/dL, está-se perante compromisso da função renal (CFR). Caso os valores ultrapassem os 3,49 mg/dL, já se está na presença de DRC. As concentrações séricas da creatinina são tradicionalmente tidas como aumentadas apenas após a redução da função renal em 50%. A cistatina C e a PBT são consideradas marcadores mais sensíveis da TFG quando comparadas à creatinina, pois

podem detetar pequenas alterações na função renal, dentro da chamada zona cega da creatinina.³² As equações utilizadas são:

- Equação de Cockcroft-Gault:

$$1.1. - \text{Depuração de creatinina (ml/min)} = 140 - \text{idade (em anos)} \times \text{peso (quilogramas)} / 72 \times (\text{Creatinina serica}) \times 0,85 \text{ se mulher};$$

- Equação abreviada do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD):

$$1.2. - \text{Filtração glomerular (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Creatinina serica})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher}) \times (1,210 \text{ se indivíduo afro-americano}).$$

- Equação abreviada do estudo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI):

$$1.3. - \text{Filtração glomerular (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{Creatinina sérica}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Creatinina sérica}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Idade}} \times 1,018 [\text{se mulher}] \times 1,159 [\text{negro}] \text{ em que:}$$

κ : é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens;

α : é 0,329 para mulheres e 0,411 para homens;

min: indica o mínimo de Cre/κ ou 1;

max: indica o máximo de Cre/κ ou 1.⁸

A DRC pode ser diagnosticada na anamnese, no exame físico, por análises laboratoriais e, ainda, pela presença de lesões estruturais nos rins (biópsia e/ou exames de imagem). Esta é avaliada por marcadores sanguíneos e urinários. As alterações laboratoriais que podem ser encontradas consistem no aumento das concentrações séricas de ureia e creatinina, hiperfosfatemia, alterações eletrolíticas, acidose metabólica, hipoalbuminémia, anemia não regenerativa e aumento sérico de amilase e lipase. Outras variáveis incluem a proteinúria, cilindrúria, hematúria renal, alterações do pH urinário, glicosúria renal e/ou cistinúria.³³

- Estadiamento

A DRC é definida por uma TFG < 44 ml/min, no entanto abaixo dos 90 ml/min já se está na presença de CFR que se encontra subdividido em cinco estágios. A partir do estágio quatro (TFG < 30 ml/min), o doente pode desenvolver a síndrome urémica. Esta síndrome é caracterizada por um desequilíbrio hidroeletrólítico e ácido básico, alterações no sistema cardiovascular, hematológico, respiratório, gastrointestinal, neurológico, metabólico e músculo esquelético. O sistema músculo esquelético desses doentes é fortemente impactado. De entre as causas destacam-se o desequilíbrio proteico muscular, a diminuição da ingestão proteico calórica e a atrofia muscular por desuso. Além destes fatores, a deficiência de calcitriol, hipovitaminose D e a acidose metabólica também contribuem significativamente para a miopatia urémica. O sistema respiratório, por sua vez, pode ser comprometido por diversos fatores, tais como o próprio tratamento dialítico, a disfunção da musculatura respiratória, calcificação difusa dos septos alveolares que pode levar a uma pneumopatia restritiva progressiva, hipertensão pulmonar venocapilar com edema intersticial e redução do fluxo sanguíneo, limitação do fluxo aéreo nas vias aéreas distais e até fibrose intersticial pulmonar/pleural.³⁴ Estes 5 estágios foram estabelecidos principalmente de acordo com as concentrações séricas de creatinina.³⁵ Os valores de creatinina sérica devem ser obtidos no doente em jejum e hidratado, em dois ou três momentos diferentes ao longo de algumas semanas.³⁶ É preciso excluir as variações de creatinina transitorias pré-renais ou

pós-renais, mesmo que haja o diagnóstico já estabelecido de DRC, como também considerar a condição corpórea do doente, especialmente a massa muscular, para evitar a ocorrência de classificação errônea.³⁷ O estágio I da DRC define-se por estado não azotêmico, no entanto há alguma alteração renal presente, tal como inabilidade renal de concentração urinária, proteinúria renal e alterações renais ao exame de imagem e de biópsia. O estágio II caracteriza-se pela presença de discreta azotemia em avaliações seriadas. Doentes nos estágios I e II não apresentam manifestações clínicas de disfunção renal, à exceção de poliúria e polidipsia.³⁵ O estágio III é definido pela presença de azotemia em grau moderado. O doente poderá apresentar manifestações sistêmicas da perda de função renal. A progressão da DRC nos doentes desse estágio geralmente está ligada aos mecanismos de progressão espontânea da doença (autoperpetuação), mas pode também relacionar-se com as causas desencadeantes. O estágio IV caracteriza-se pela presença de intensa azotemia. Nesse estágio, o doente apresenta importante perda da função renal que pode estar relacionada à falência renal e apresentar diversas manifestações sistêmicas da urémia como, por exemplo, alterações gastrintestinais, neuromusculares ou cardiovasculares. Para além disso, há, também, os subestágios, e esses estão relacionados à proteinúria renal e à hipertensão arterial sistêmica, considerados como fatores independentes de progressão da DRC³⁷ e que interferem no prognóstico e requerem intervenção terapêutica específica. Constata-se que doentes com proteinúria e/ou hipertensão podem apresentar manifestações clínicas relacionadas a esses aspetos já nos estágios precoces da doença, assim como podem progredir rapidamente para maior perda de massa renal funcional.^{36,38}

- Abordagem terapêutica segundo os estágios da doença renal crónica:

No estágio I, os marcadores de lesão renal já indicam o compromisso dos rins na ausência de azotemia renal. Nesse estágio, é importante manter o doente hidratado.³⁶

No estágio II, a desidratação pode estar presente e geralmente ocorre de forma pontual quando há limitação quanto à ingestão de água ou à perda de água devido, por exemplo, a processos gastroentéricos. As manifestações clínicas associadas à desidratação incluem disorexia, letargia, fraqueza e obstipação.³⁶ Neste estágio é possível detetar alterações decorrentes dos fatores de progressão da doença renal, tais como o hiperparatiroidismo secundário, hiperfosfatemia, acidose metabólica e hipocalémia. Para além disso, a retenção de fósforo no sangue ocorre de forma gradativa devido à diminuição progressiva da TFG.³⁹ O objetivo, neste estágio, é manter as concentrações séricas de fósforo inferiores a 4,5mg/dL, o que pode ser obtido apenas com o uso de dieta hipofosfórica.^{40,41} Ainda no estágio II pode-se observar também acidose metabólica que ocorre em consequência do compromisso renal na excreção de ácidos, na reabsorção de bicarbonato (HCO_3^-) e no processo de amoniagénese renal.³⁸ Dessa forma, é indicado determinar o valor do HCO_3^- sanguíneo para assim estabelecer medidas terapêuticas necessárias.⁴² Após a normalização dos valores sanguíneos de HCO_3^- , a monitoração deve ser realizada a cada três ou quatro meses para o controlo adequado.⁴¹ Ainda neste estágio, a hipertensão arterial também pode estar presente e a recomendação do uso de anti-hipertensivos é indicada quando a pressão arterial for superior a 160/100mmHg. Este procedimento também é preconizado para os estágios III e IV.³⁸

Para os estágios I e II da DRC, é importante estar atento às doenças que evoluem concomitantemente e que podem favorecer a perda precoce da função renal, tais como a pielonefrite, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, nefrolitíase, glomerulopatia/glomeruloesclerose associada à proteinúria, ureterolitíase, entre outras.⁴³

No estágio III, todas as alterações laboratoriais mencionadas nos estágios I e II ocorrem de forma mais marcante, inclusive com manifestações clínicas, tornando-se necessária a introdução de terapia mais intensa. A desidratação neste estágio ocorre de forma crónica e não pontual. Os rins apresentam compromisso importante da função tubular de reabsorção de água, resultando em poliúria mais intensa do que a polidipsia compensatória. Além disso, esses doentes podem apresentar azotemia pré-renal associada, o que favorece o desenvolvimento de lesão renal por má perfusão, originada por causas diversas de desidratação (como vômito, diarreia, febre, limitação ao acesso à ingestão de água, *stress*,

etc). A desidratação é responsável pelas manifestações clínicas, tais como prostração, fraqueza, obstipação e perda de apetite. Assim, é primordial a correção da desidratação com a fluidoterapia de manutenção pela via parenteral (subcutânea) com uso de cristalóides (soluções de Ringer com lactato ou de NaCl - fisiológica 0,9%). O volume de manutenção a ser administrado varia de acordo com o peso.^{35,41,43} Ainda no estágio III, atenção especial deve ser direcionada à acidose metabólica, pois essa condição, além de causar aumento do catabolismo proteico, também está relacionada com as alterações cardiovasculares, a desmineralização óssea, a osteodistrofia renal, a exacerbação da azotemia, o aumento do catabolismo de proteína da musculatura esquelética e as alterações do metabolismo intracelular, além do aumento da amoniogênese renal e da consequente lesão das células tubulares.^{40,41,44} Caso o uso de alcalinizantes por via oral não apresente resposta adequada, será necessária a indicação de administração de bicarbonato de sódio pela via intravenosa quando os valores de HCO_3^- forem inferiores a 12 mEq/L.⁴⁵ É importante ressaltar que a dose a ser administrada deve ser calculada baseada nos valores de HCO_3^- sanguíneo, e a dose inicial seria a metade ou um terço da dose total do déficit calculado. É importante a monitoração da terapia pela gasimetria arterial. Para o cálculo do déficit de HCO_3^- , recomenda-se a utilização do valor inferior de normalidade para a espécie, evitando-se, assim, o possível desenvolvimento de alcalémia. Deve-se, também, controlar a velocidade de infusão do fluido com o HCO_3^- . O HCO_3^- não deve ser adicionado às soluções de Ringer ou de Ringer com lactato.⁴⁶ Ainda no estágio III da DRC, devido à urémia, vários sistemas podem ser acometidos e assim comprometer o estado geral. Náuseas, vômitos, diarreia e diminuição do apetite podem ser controlados com o uso de bloqueadores de H_2 (ranitidina, famotidina), antieméticos (metoclopramida, ondansetrona, meropitant) e protetores de mucosa (sucralfato). Deve-se ainda recalcular a dose de fármacos que apresentam excreção renal para assim evitar a superdosagem.^{36,42}

A evolução final da DRC compreende o estágio IV, fase em que o número de nefrônios encontra-se muito reduzido. A manifestação clínica é mais exacerbada e também mais refratária à terapia.^{36,42}

O estágio 5 denomina-se FFR e é neste momento que os doentes necessitam de TRS.⁴⁷

- Tratamento

Os tratamentos disponíveis nas doenças renais terminais são: a HD, o TR, a DPAC, a diálise peritoneal automatizada (DPA) e a diálise peritoneal intermitente (DPI). Estes tratamentos substituem parcialmente a função renal, aliviam os sintomas da doença e preservam a vida do doente, no entanto, nenhum deles é curativo.⁴⁸

A HD é o tratamento dialítico mais utilizado na atualidade. Consiste na diálise realizada por uma máquina, na qual se promove a filtração extracorpórea do sangue⁴⁹, ou seja, remoção de substâncias tóxicas e excesso de líquido do organismo.⁵⁰ A prescrição do tratamento é em média três sessões semanais, por um período de três a cinco horas por sessão, dependendo das necessidades individuais. A progressão da DRC e o tratamento por HD causam restrições e prejuízos nos estados de saúde física, mental, funcional, bem-estar geral, interação social e satisfação de doentes.⁴⁹ Geralmente, os problemas psicológicos e sociais decorrentes da DRC e do tratamento diminuem quando os programas de diálise estimulam o indivíduo a ser independente e a retomar os seus interesses anteriores. Por isso, o cuidado de enfermagem aos clientes em hemodiálise requer muita sensibilidade e empatia dos profissionais para reconhecerem os principais problemas enfrentados pelos clientes para a sua adesão ao tratamento.⁵¹ As limitações dos doentes em HD, principalmente de ordem física, tendem a aumentar com o avançar da idade, pois os idosos apresentam a fragilidade decorrente do processo de envelhecimento e estão mais sujeitos à ocorrência de múltiplas co-morbidades.⁴⁹

O TR é considerado a melhor forma de tratamento para a maioria dos doentes com DRC, por apresentar um menor custo, maior qualidade de vida e aumento da sobrevida. Este tratamento é o indicado quando se está em fase terminal, estando o doente em diálise ou mesmo em fase pré-dialítica.⁵⁰

Atualmente, o doador do enxerto renal pode ser de três tipos: vivo - relacionado (parente), vivo não-relacionado (esposo, cunhado, amigo, etc.) e cadáver. As vantagens do transplante realizado com doador vivo são: menor tempo para a realização do TR, morbidade diminuída por parte do recetor e melhor sobrevida do enxerto renal. As desvantagens referem-se ao risco para o doador, uma vez que este se encontra saudável, sem nenhum agravo. No entanto, os rins enxertados são, na maioria das vezes, provenientes de doadores cadáveres. Os riscos de rejeição envolvidos após o TR tornam fundamental a realização do acompanhamento ambulatorio, com o intuito de prevenir complicações que possam comprometer a sobrevida do doente e do enxerto renal. O doente e a família devem ser devidamente orientados a cerca do acompanhamento ambulatorio. Além disso, orientações sobre dieta, medicações, exercícios, prevenção de infecções e identificação de sinais e sintomas de rejeição são de extrema importância para o sucesso do TR.⁵²

A diálise peritoneal (DP) é principalmente uma modalidade de autocuidado, permitindo que os doentes efetuem a gestão dos seus próprios tratamentos e cuidados. As atividades específicas de autogestão realizadas pelos doentes incluem a realização de procedimentos de diálise, cuidando do cateter e do local de saída, tomando medicamentos, seguindo dietas e limites de fluidos e realizando autoavaliação, incluindo observação de complicações. Nesse processo, os enfermeiros têm um papel educativo: preparam os doentes e familiares para realizarem procedimentos de diálise em casa, incentivando os doentes a assumirem os seus próprios cuidados, apoiados pela família. Estudos de doentes com DP mostraram que o tratamento de diálise altera drasticamente a vida dos doentes. Além dos sintomas físicos da doença, muitos se tornam emocional e/ou socialmente perturbados por causa do isolamento social e curso imprevisível da doença.⁵³

A DPAC consiste na realização de trocas das bolsas de diálise que o próprio cliente ou cuidador devidamente treinados podem realizar. O líquido dialítico é infundido por meio de um cateter na cavidade abdominal, permanecendo por seis a oito horas, onde ocorre a osmose e difusão de solutos através da membrana peritoneal. Após o tempo de permanência do líquido no abdome, este é drenado e substituído por uma nova solução. Este tratamento, porém, possui dificuldades, pois o doente ou o cuidador devem ter sempre em mente os princípios de assepsia, higiene e limpeza para evitar a peritonite, e necessitam de atenção para o manejo do cateter. Na prática, o quotidiano do doente em DPAC modifica-se, pois possui restrições físicas e sociais o que impede a participação em atividades.⁵⁴

A DPA é uma modalidade dialítica mais recente comparada à HD e à DPAC, mas tem sido considerada como a terapia renal substitutiva que oferece mais benefícios aos doentes.⁵⁵ Nos últimos anos, foi relatado que a DPA é usada para tratamento de DP em início de urgência.⁵⁶

A DPI, associada a maior número de complicações, geralmente é utilizada apenas como alternativa para alguns doentes impedidos de realizar outros métodos dialíticos.⁵⁷ As condições de vida do doente durante o tratamento de DPI são modificadas, pois para a pessoa que apresenta DCR, a doença traz ao doente um novo modo de vida, penoso, angustiante, frustrante e prolongado, que exige a sua participação ativa no tratamento.⁵⁸ Alguns pesquisadores defendem a DPI pelo aumento dos tempos de troca de fluido de diálise.⁵⁶

Anemia da doença renal crónica no adulto

- Epidemiologia:

A anemia, definida como níveis de hemoglobina < 13,0 g/dL no homem e < 12,0 g/dL na mulher,⁸ é uma complicação muito comum da DRC e é o resultado da interferência da produção de eritropoietina (EPO).⁵⁹ Esta anemia da DRC é normocítica (volume corpuscular médio (VCM) entre 80 e 96 fentolitros (fl)) e normocrômica (concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) entre 32 e 36 g/dL), porém, pode ter como fatores agravantes a deficiência de ferro (causada por perdas gastrointestinais

imperceptíveis, desnutrição, múltiplas intervenções cirúrgicas, exames laboratoriais frequentes e perdas na diálise)⁶⁰, deficiência de ácido fólico e vitamina B12, perda de sangue, redução do tempo de vida dos eritrócitos, ambiente urémico e inflamação crônica, como é o exemplo da artrite reumatóide.⁵⁹ O VCM define o volume das hemácias que é usado na classificação das anemias (normocítica, microcítica e macrocítica). Geralmente, é medido por instrumentos automatizados, mas pode ser calculado dividindo-se o hematócrito pelo número de glóbulos vermelhos. A CHCM reflete a concentração de hemoglobina dentro de uma hemácia.⁶⁰ A recomendação atual é manter os níveis de hemoglobina entre 11,0-12,0 g/dL para doentes com DRC.⁸

Tabela 1.1 - Índices hematimétricos.⁶⁰

Índice	Descrição	Cálculo	Interpretação
VCM	Volume corpuscular médio	HCT/número de hemácias	microcíticas (< 80 fl) - ferropriva e talassemia normocíticas (80-96 fl) macrocíticas (> 96 fl) - deficiência de ácido fólico e/ou vitamina B12
HCM	Quantidade de hemoglobina na hemácia	hemoglobina x 10 ÷ Hemácias (milhões/ μ L)	É o índice hematimétrico de maior importância para análise de anemia ferropriva (Valor normal = 27,6 a 33,2 pg)
CHCM	Concentração da hemoglobina dentro de uma hemácia	hemoglobina (g/dL) x 100 ÷ HCT	hipocrômicas (< 32g/dl) normocrômicas (32 a 36 g/dl) hiperocrômicas (> 36g/dl)

Dados publicados sugerem que a anemia é um fator de risco independente para a morbidade e a mortalidade cardiovascular e a combinação de anemia e DRC está associada a um risco significativamente maior de AVC. A DCV é a principal causa de mortalidade na população com DRC, sendo responsável por quase metade da mortalidade geral. Mesmo a insuficiência renal leve está associada a um maior risco de eventos cardiovasculares. A mortalidade cardiovascular na população com DRC é 10 a 20 vezes maior que nas populações normotensas. A anemia não tratada contribui para o aumento da carga de DCV nas populações com DRC. O tratamento oportuno da anemia com ênfase no aumento do hematócrito para pelo menos 36% pode melhorar a qualidade de vida do doente, diminuir a necessidade de transfusões sanguíneas, melhorar a função cognitiva e a força muscular e diminuir hospitalizações e mortalidade.⁵⁹ Doentes com anemia apresentam fadiga, redução na capacidade de realizar exercícios, redução da libido e função cognitiva, condições essas que têm impacto negativo na sua qualidade de vida. Além disso, o aumento da sobrecarga cardíaca decorrente à anemia, contribui na gênese de hipertrofia ventricular e de miocardiopatia, condições que aumentam o risco de óbito.⁶¹ A Anemia de Doença Crônica (ADC) é a causa mais frequente de anemia em doentes hospitalizados, particularmente quando se analisa doentes com idade superior a 65 anos, e a segunda causa mais frequente de anemia, após a anemia por deficiência de ferro. Cash & Sears, ao analisarem doentes anêmicos, observaram que 52% dos doentes estudados preenchiam critérios laboratoriais para o diagnóstico de ADC (ferro sérico diminuído e aumento da ferritina sérica). Em doentes com artrite reumatóide, a frequência de ADC varia entre 27% e 58%, sendo essa frequência maior nos casos em que a doença de base encontra-se em atividade clínica. Portanto, a ADC é uma das síndromes clínicas mais comuns na prática médica impondo, desta forma, ao clínico geral e ao hematologista a necessidade de se familiarizar com essa entidade.⁶² A ADC é habitualmente assintomática e de instalação lenta,

permitindo a adaptação do doente aos níveis decrescentes de hemoglobina. O diagnóstico preciso e a abordagem terapêutica precoce são cruciais para que os conhecidos efeitos deletérios da anemia sobre os sistemas cardiovascular e nervoso e, talvez, sobre a progressão da doença renal possam ser prevenidos.⁶⁰

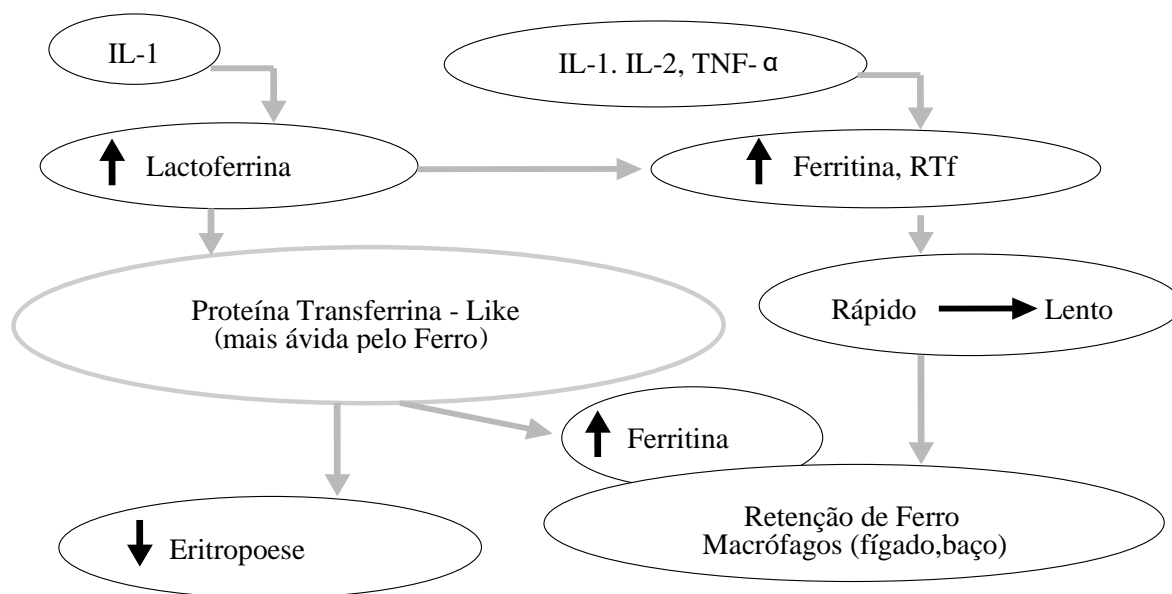
EPO:

A principal causa da anemia da DRC é a produção insuficiente de EPO devido à diminuição da expressão do gene da EPO.⁶³ A EPO, anteriormente denominada hemopoietina, é essencial para a eritropoiese. Desde a sua descoberta, muito foi alcançado no conhecimento da biologia desta glicoproteína. Atualmente, sabemos que a EPO tem uma ação que excede a eritropoiese e desempenha um papel importante na proteção das células. A EPO é uma hormona que controla a produção de eritrócitos, promovendo a sobrevivência, diferenciação e proliferação de células progenitoras eritróides na medula óssea. A prevenção da apoptose dessas células é o principal mecanismo subjacente à sua função. O gene da EPO humano, localizado no cromossoma 7 codifica a EPO, uma proteína composta por 165 aminoácidos, fortemente glicosilada, com uma massa molecular de cerca de 30 kDa. Nos adultos, a EPO é sintetizada principalmente no rim.⁶⁴ A ativação do gene da EPO em células renais depende de sinais microambientais e não é constitutivamente expressa, uma possível razão pela qual uma linhagem celular adequada para a produção de EPO não está disponível. Na DRC, o fenótipo celular de células produtoras de EPO renal (REPC) muda para um estado fibrogénico patológico, levando à produção de colagénico e fibrose, o que resulta na perda da capacidade de síntese da EPO. Além disso, o ambiente urémico associado ao estado inflamatório crónico contribui para a diminuição da sobrevivência dos eritrócitos e inibição da eritropoiese.⁶⁵

- **Etiologia**

O ferro é um elemento essencial na maioria dos processos fisiológicos do organismo humano, desempenhando função central no metabolismo energético celular. Em adultos normais, a quantidade de ferro absorvida diariamente equivale à quantidade excretada e o ferro do organismo é continuamente reciclado através de um eficiente sistema de reutilização deste metal.⁶² Os critérios para reposição de ferro são: saturação de transferrina < 20% e /ou ferritina sérica < 100ng/mL. O ferro pode ser repostado inicialmente por via oral, porém muitos doentes terão que receber ferro por via endovenosa, pois o ferro por via oral pode ocasionar intolerância gástrica e nem sempre é absorvido em quantidade suficiente para repor de maneira adequada as reservas de ferro do doente.⁶⁶ Na pré-diálise, a necessidade de ferro é sempre menor. Nesta fase da DRC, a suplementação oral de 100 a 200 mg/dia pode ser suficiente. Caso não haja melhora dos parâmetros que analisam a cinética do ferro, o tratamento deve ser realizado com ferro venoso. Os níveis de ferro recomendados estão diretamente relacionados ao alvo de hemoglobina que se pretende atingir e à otimização do uso dos agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs).⁶⁷ A maior parte do ferro plasmático destina-se à medula óssea, sendo que 80% do ferro liga-se ao heme e passa a fazer parte da hemoglobina como ferro funcional, e os restantes 20% permanecem ligados à transferrina como ferro de transporte.⁶⁸ Aproximadamente 25% do ferro do organismo de um adulto normal encontra-se armazenado, principalmente no fígado e no baço. Quando necessário, esse ferro retorna ao plasma e dirige-se à medula óssea para a formação de novas hemácias. Essa libertação do ferro armazenado ocorre sob duas formas: forma lenta, proveniente do ferro de depósito que é causado por distúrbio da reutilização do ferro, e forma rápida que é a forma que o organismo utiliza em situações de urgência. Esse depósito deve-se ao aumento da síntese da lactoferrina, promovido pela IL-1, que é uma proteína semelhante à transferrina secretada pelos neutrófilos. Em doentes com DRC, os níveis de IL-1, IL-2 e TNF- α são significativamente amplificados pela diminuição da sua depuração e pelo aumento da sua produção. Estas citocinas pró-inflamatórias contribuem para a anemia e resistência à EPO. Além disso, a própria insuficiência renal contribui para a inflamação com um aumento nos produtos finais de glicação avançada (AGE), uma redução na atividade antioxidante plasmática e perda de antioxidantes como zinco, selénio e vitaminas C e E. Esse estado inflamatório leva a um aumento na hepcidina libertada pelo fígado, com consequente aumento da ferritina sérica e restrição da

disponibilidade de ferro para a eritropoiese. A lactoferrina difere funcionalmente da transferrina em três importantes aspetos: tem maior afinidade pelo ferro, especialmente em pH mais baixos, não transfere o ferro às células eritropoéticas e é “retida” rápida e ativamente pelos macrófagos. Portanto, dificulta a mobilização do ferro de depósito e, conseqüentemente, a EPO (figura 1).⁶⁹ Outra hipótese que explica melhor o defeito da libertação do ferro dos hepatócitos e dos enterócitos é o aumento da síntese da apoferritina, que por sua vez estimula a via lenta, favorecendo a permanência do ferro sob a forma de depósito no interior dos macrófagos. Em resumo, todo o processo inflamatório crônico é capaz de aumentar a síntese e a libertação de citocinas endógenas que, por sua vez, induzem alterações do metabolismo do ferro e diminuição da síntese da hemoglobina.⁷⁰



IL = interleucina, TNF = fator de necrose tumoral, RTf = receptor da transferrina

Figura 1.1 - Representação esquemática da ação das citocinas e da lactoferrina no metabolismo do ferro em doentes com ADC.⁶⁹

A deficiência de ácido fólico tem sido tradicionalmente associada à anemia macrocítica. No entanto, atualmente, sabe-se que deficiências marginais ou alterações do seu metabolismo estão associadas a outras patologias frequentes, como malformações congénitas, cancro e doenças cardiovasculares. Os folatos têm principalmente dois efeitos fisiológicos importantes: são cofatores de enzimas que sintetizam ADN e ARN e são necessários para a conversão da homocisteína em metionina. A magnitude real da deficiência de ácido fólico não é bem conhecida e a maioria dos dados vem de países desenvolvidos, embora os dados de países menos desenvolvidos estejam a começar a ser conhecidos.⁷¹

A vitamina B12 faz parte de uma família de compostos denominados genericamente de cobalaminas. É uma vitamina hidrossolúvel, sintetizada exclusivamente por microrganismos, encontrada em praticamente todos os tecidos animais e armazenada primariamente no fígado na forma de adenosilcobalamina. A deficiência dessa vitamina pode ocasionar transtornos hematológicos, neurológicos e cardiovasculares, estando ela diretamente relacionada com a hiper-homocisteinemia (HHcy), um fator independente de risco cardiovascular e de danos neuronais. Dessa forma, o diagnóstico precoce da deficiência de vitamina B12 é de grande importância para evitar danos patológicos irreversíveis. Qualquer alteração no processo da absorção leva à deficiência de vitamina B12. Na ausência de fator intrínseco (FI), a absorção da vitamina B12 é prejudicada e, finalmente, segue-se a deficiência de vitamina. Numa deficiência relativamente comum que ocorre mais em adultos, a falta de FI está associada à atrofia gástrica e à deficiência de muitas outras secreções gástricas. Ocorre ainda

uma forma de deficiência congénita onde falta apenas o FI. Ambas vão se traduzir em deficiência da vitamina e caracterizarão uma patologia denominada anemia perniciosa, na qual podem ser encontrados anticorpos anti-FI e anti-células parietais. As alterações hematológicas típicas da deficiência de vitamina B12 são caracterizadas por diminuição de hemoglobina, caracterizando anemia, que tem como um dos principais aspetos a presença de macrovalócitos, neutrófilos hiper-segmentados e hiper celularidade na medula óssea com maturação anormal, representando uma anemia megaloblástica. Podem-se observar também baixas contagens plaquetárias.⁷²

A constatação de que eritrócitos de indivíduo normal administrados em doentes com artrite reumatóide apresentam sobrevida menor, enquanto que eritrócitos de indivíduo com artrite reumatóide administrados em indivíduos normais passam a apresentar sobrevida normal, demonstra a presença de mecanismo hemolítico extra-globular. Essa evidência tem sido atribuída ao estado de hiperatividade do sistema mononuclear fagocitário desencadeado por processo infeccioso, inflamatório ou neoplásico. Este estado leva à remoção precoce dos eritrócitos cDRCulantes e, portanto, à diminuição da sua sobrevida, que varia de 80 a 90 dias, considerando o normal de 110 a 120 dias. Outros fatores como febre (que pode causar dano à membrana eritrocitária), libertação de hemolisinas (em algumas neoplasias) e libertação de toxinas bacterianas podem levar à condição de hiper-hemólise.⁶²

Relativamente à inflamação crónica, alguns estudos demonstraram que a presença de inflamação quer seja própria da urémia ou relacionada às outras situações clínicas associadas (comorbidades), induz a ação da EPO e o agravamento do quadro de anemia. A EPO é produzida por fibroblastos próximos às células tubulares renais e tem um efeito anti-apoptótico nas células precursoras de hemácias na medula óssea por inibir as vias das caspases. Por outro lado, as interleucinas pró-inflamatórias ativam a via das caspases nestas células conduzindo-as à morte. Existem evidências de que o estado inflamatório contribui para uma menor produção renal de EPO. Tanto a IL-1- β como o TNF- α , por meio da ativação de GATA-2 e NFkB, suprimem a expressão do gene da EPO e consequentemente a secreção de EPO *in vitro*.⁷³ A artrite reumatóide é uma doença crónica, de carácter inflamatório, classificada como uma das doenças difusas do tecido conjuntivo, de evolução geralmente progressiva e que se caracteriza, fundamentalmente, pelo acometimento do sistema osteoarticular. No entanto, muitas vezes, esta assume um aspeto disseminado, comprometendo diferentes estruturas e sistemas extrarticulares (pulmões, coração, olhos, sangue, etc.). Na tabela 1 estão relacionadas as condições patológicas mais frequentemente associadas à ADC.⁷⁰

Tabela 1.2 - Condições patológicas associadas à ADC.⁶²

Infeções Crónicas (fúngicas, bacterianas, virais)
Tuberculose, bronquiectasia, abscesso pulmonar, pneumonia Endocardite, miocardite, osteomielite, meningite Doença inflamatória pélvica Infecção pelo HIV, Parvovírus B19 Doença Renal Crónica
Doenças Inflamatórias Crónicas
Artrite reumatóide, febre reumática, lupus eritematoso sistémico Doença de Crohn, sarcoidose
Doenças Neoplásicas
Linfoma, Mieloma Múltiplo, Carcinoma

- Fisiopatologia

No decorrer da evolução da DRC, a anemia deve ser avaliada periodicamente, uma vez que esta se correlaciona com a TFG. Pequenas diminuições da TFG levam a leves variações da hemoglobina que não são valorizadas, especialmente por outras especialidades.⁶⁷ A ADC, em geral, manifesta-se quando a TFG diminui para níveis menores que 70 mL/min/1,73m² em homens e 50 mL/min/1,73m² em mulheres, porém, a sua intensidade e prevalência são variáveis e tornam-se mais acentuadas quando a função renal agrava, principalmente nos homens.⁶⁰ Quando a TFG atinge valores abaixo de 30mL/min, o aparecimento da anemia é mais comum. A anemia é subdiagnosticada e, consequentemente, subtratada, embora a anemia precoce esteja associada a maior hospitalização e mortes.⁶⁷

A anemia decorrente da redução do número de nefrônios parece contribuir para o agravamento do processo de fibrose túbulo-intersticial das nefropatias crônicas através da hipóxia e do *stress* oxidativo. A anemia diminui o potencial anti-oxidante do sangue na vigência de geração aumentada de espécies reativas de oxigênio, acarretando efeitos deletérios às células tubulares. Além disso, especula-se que a correção da anemia com EPO, a qual possui atividade anti-apoptótica, proteja contra a destruição das células tubulares decorrentes da apoptose.⁷³

Estudos prévios mostraram resultados discordantes sobre REPC, mas a localização predominante relatada foram os fibroblastos intersticiais peritubulares e células epiteliais tubulares, principalmente presentes no córtex renal (predominantemente na região justamedular) e na medula externa. Beirão et al. observaram que o nefrônio distal (células tubulares distais epiteliais e túbulos coletores) é o principal local de produção de EPO em rins humanos normóxicos.⁷⁴ Em 2014, Nagai et al. reavaliaram a produção de EPO e confirmaram que esta é produzida por nefrônios corticais em condições hematopoiéticas normais, principalmente por células intercaladas e não em células peritubulares, como previamente sugerido. A produção por células peritubulares ocorreu em condições hipóxicas, sugerindo um mecanismo de regulação diferente entre os nefrônios e as células peritubulares.⁷⁵

Durante a vida fetal, a EPO é produzida pelo fígado. Similarmente ao rim, o fígado responde à hipóxia, aumentando o número de produtores de hepatócitos da EPO, localizados ao redor da veia central. A EPO também foi encontrada em células estreladas do fígado, anteriormente denominadas células Ito6. No fígado adulto, os níveis de mRNA da EPO aumentam sob condições moderadas a graves de hipóxia, sendo uma das mais importantes fontes de EPO extrarrenal, embora insuficiente para normalizar a hemoglobina na DRC.⁷⁶

Além do rim, a expressão de mRNA da EPO também foi detetada em tecidos não hematopoiéticos, como cérebro (neurônios e células gliais), pulmões, coração, medula óssea, baço, folículos pilosos, sistema reprodutivo, ilhéus pancreáticos e osteoblastos. Sob condições basais, essas células não desempenham nenhum papel na eritropoiese, mas podem contribuir para induzir a eritropoiese de *stress*. De facto, a EPO, sintetizada por essas células, tende a atuar mais localmente, modulando, por exemplo, a angiogénese regional e a viabilidade celular.⁶⁴

Alterações cardíacas são correlacionadas com a anemia. A DCV é a maior causa de morte em portadores de DRC, logo qualquer fator que agrave a doença cardíaca é sempre de grande impacto para esta população. A diminuição da concentração de hemoglobina acarreta maior trabalho cardíaco, em curto prazo. Esta estratégia compensa a oxigenação tecidual, em longo prazo. Este mecanismo ocasiona hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) e provável doença isquémica, com consequente insuficiência cardíaca e possível infarto do miocárdio. Estudos observacionais sugerem que estes mecanismos são frequentes, apesar desta correlação ainda não estar totalmente clara na DRC. Dados disponíveis não mostraram benefício quanto à DCV em doentes tratados para anemia. Sabemos que a HVE está presente em cerca de 75% daqueles que iniciam TRS. A prevenção desta deve ser perseguida em fases mais precoces da doença. Entretanto o papel da anemia permanece não definido como um fator modificável

para a DCV nos estágios mais precoces da DRC. Sabemos apenas que concentrações de hemoglobina <12g/dL se relacionam com maior incidência de HVE.⁶⁷

- Diagnóstico

A ADC desenvolve-se nos primeiros 30 a 90 dias, usualmente não progride e, frequentemente, normaliza-se com o tratamento da doença de base. Um aspeto relevante é a correlação positiva entre a anemia e a atividade e/ou intensidade da doença de base, ou seja, quanto maior a intensidade dos sintomas do doente, maior o grau de anemia e, uma vez instituído o tratamento, a anemia tende a melhorar e, até mesmo, a haver normalização dos valores da hemoglobina. Assim, a presença e/ou intensidade da anemia constitui-se num parâmetro laboratorial utilizado para monitorar o curso clínico da doença, bem como a eficácia do tratamento instituído.⁷⁷

Além dos dados clínicos, os parâmetros laboratoriais utilizados para o diagnóstico da ADC, bem como para o diagnóstico diferencial com outras causas de anemia são: hemograma, morfologia eritrocitária, contagem de reticulócitos, ferro sérico, índice de saturação da transferrina, ferritina sérica, RTf e análise do ferro medular.⁶²

- Biomarcadores:

A deficiência de ferro caracteriza-se pela presença de microcitose e hipocromia. Assim, já na análise do hemograma, pode-se suspeitar de deficiência de ferro, a qual acomete cerca de 30% da população mundial, sendo a causa mais importante de anemia. Mesmo com níveis de hemoglobina ainda dentro dos limites da normalidade, a deficiência de ferro já pode ser identificada por reservas inadequadas por meio do doseamento de ferritina sérica e do índice de saturação de transferrina (IST). Desta forma, em qualquer estágio da DRC em doentes que apresentem reservas inadequadas de ferro, essa anormalidade já pode ser identificada, inclusive nos estágios 1 e 2, quando a saturação de transferrina for abaixo de 20% e a ferritina abaixo de 12 ng/mL⁶⁰

Tabela 1.3 - Diagnóstico laboratorial diferencial entre a ADC e a Anemia Ferropénica.⁶²

Teste Laboratorial	ADC	Anemia Ferropénica
Ferro sérico	diminuído ou normal	diminuído
Transferrina sérica	diminuída ou normal	aumentada
IST	diminuído ou normal	diminuído
Ferritina sérica	normal ou aumentada	diminuída
RTf	normal	aumentada
RTf / Log ferritina	diminuído (<1)	aumentado (>4)

A anemia é de intensidade leve a moderada (hemoglobina entre 9 e 12 g/dl). Raramente o valor da hemoglobina é inferior a 8 g/dl e o hematócrito varia entre 25% e 40%. As hemácias são normocrômicas e normocíticas, embora em 50% dos casos sejam hipocrômicas (CHCM varia entre 26 g/dl e 32 g/dl) e, em 20 a 50% são microcíticas. Entretanto, quando há microcitose, esta não costuma ser tão intensa quanto a observada no doente com anemia ferropénica (raramente o VCM é inferior a 72 fl). No esfregaço do sangue periférico, pode-se observar anisocitose e poiquilocitose discretas, alterações estas menos evidentes que as encontradas na anemia ferropénica. A contagem de reticulócitos é normal ou pouco elevada, ou, então, inadequadamente aumentada em relação ao grau de anemia.⁷⁸

A ferritina encontra-se normal ou aumentada. Entretanto, como a ferritina é uma proteína de fase aguda, doentes com doença inflamatória ou neoplásica podem apresentar valores normais ou elevados, porém, não expressam de maneira correta a quantidade de ferro do organismo.⁷⁹ Portanto, esses doentes podem apresentar deficiência de ferro mesmo com valores normais de ferritina. Um recente estudo

retrospectivo, correlacionando a quantidade de ferro de depósito e o doseamento da ferritina sérica, evidenciou que cerca de 50% dos doentes com ausência de ferro medular apresentavam ferritina dentro da normalidade, e um terço dos doentes com deficiência de ferro apresentam valores de ferritina maiores que 100 ng/ml.⁸⁰

Paradoxalmente, a análise do ferro medular revela presença normal ou aumentada de ferro, que se deve, particularmente, ao distúrbio da sua mobilização e/ou reutilização pelos precursores eritrocitários hematopoéticos. A eritropoiese encontra-se normal ou discretamente hiperplásica.

Outras alterações bioquímicas podem estar presentes no doente com ADC, tais como: aumento do fibrinogénio e da proteína C reativa, aumento da ceruloplasmina, diminuição da haptoglobina, aumento da velocidade de sedimentação, aumento do cobre sérico, diminuição da albumina e da transferrina sérica. A alteração desses parâmetros tem relação direta com a fase aguda da doença de base e podem ser utilizados para monitorizar o curso clínico da doença e a eficácia do tratamento instituído.

O doseamento sérico das citocinas IL-1, IL-6, TNF- α e INF- γ encontra-se aumentada e a da eritropoetina encontra-se normal ou pouco aumentada.⁸¹

- Diagnóstico diferencial:

O diagnóstico diferencial mais importante com a ADC é a anemia ferropénica. Na prática clínica, valores de ferritina sérica inferiores a 12 ng/ml confirma o diagnóstico de deficiência de ferro, enquanto valores acima de 200 ng/ml praticamente excluem esse diagnóstico, mesmo em doentes com doença inflamatória ou neoplásica. Desta forma, vários autores têm proposto que, para os doentes com doença inflamatória ou neoplasia, o limite inferior de normalidade para a ferritina deveria ser próximo de 30 ng/ml, comparado com o valor normalmente utilizado para a deficiência de ferro que é menor ou igual a 10 ou 12 ng/ml. Para valores entre 30 ng/ml e 100 ng/ml, a determinação da concentração dos RTf e, mais precisamente, do índice RTf/Log ferritina são de grande importância para confirmar ou não a existência de deficiência de ferro nesses doentes.⁶²

• Tratamento

O tratamento específico da ADC consiste no tratamento da doença de base com o objetivo de corrigir os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da anemia. O uso de terapia anti-citocina pode oferecer algum benefício ao doente, porém a sua utilização ainda é controversa. Estima-se que 20% a 30% dos doentes requerem tratamento que inclui reposição de ferro, administração da EPO e, eventualmente, transfusão de hemácias.⁶²

O ferro é um elemento essencial na maioria dos processos fisiológicos, desempenhando função central no metabolismo energético celular. No caso das infeções e das neoplasias em que o agente etiológico e as células neoplásicas dependem intrinsecamente do ferro para a sua proliferação, alguns estudiosos adotam a hipótese de que a retenção de ferro na forma de depósito constitui um mecanismo desenvolvido pelo organismo humano como forma de defesa contra esses agentes agressores. Assim, nesses casos, deve-se evitar a administração de ferro oral ou parenteral. Já nas doenças inflamatórias, como é o caso da artrite reumatóide, recomenda-se o uso do ferro quando necessário.⁸²

A administração da EPO deve ser considerada nas doenças inflamatórias agudas ou crónicas, cuja atividade da doença é prolongada e a intensidade da anemia compromete a qualidade de vida do doente. Recomenda-se a dose inicial de EPO de 100 U/Kg, por via subcutânea, dividida em três doses semanais por um período de, pelo menos, 8 a 12 semanas. Se, após este período, não houver resposta terapêutica desejada ou esperada, recomenda-se aumentar a dose de EPO para 150 U/Kg até 300 U/Kg. Além disso, recomenda-se a administração concomitante do ferro oral (325 mg/dia), mesmo nos doentes com reservas adequadas de ferro. Isto justifica-se pelo distúrbio da mobilização e/ou reutilização do ferro do organismo.⁸³

A transfusão de concentrado de hemácias pode ser necessária, especialmente nos doentes mais idosos e nos doentes com neoplasia, nos quais outros mecanismos (supressão da hematopoiese pós quimioterapia, infiltração da medula óssea) possam estar envolvidos no desenvolvimento da anemia. Ou seja, compreendem situações cuja intensidade da anemia compromete a qualidade de vida e coloca em risco a sobrevida do doente.⁸⁴

A estabilização do fator induzido por hipóxia (HIF) representa uma nova abordagem para o tratamento da DRC. Em condições normais, o HIF sofre degradação oxidativa pelas enzimas do domínio da prolil hidroxilase (PHD). A hipóxia é o principal fator inibitório da atividade do PHD, que estabiliza o HIF e estimula a síntese de EPO. A inibição da PHD também diminui a produção de hepcidina, o que melhora a utilização do ferro. Um aumento na EPO e uma diminuição na hepcidina, causada pela inibição farmacológica de PHDs, podem eficientemente curar a anemia associada a doenças crônicas.⁸⁵

O uso dos AEEs revolucionou o tratamento da anemia na DRC, reduziu as transfusões de sangue e complicações como sobrecarga de ferro. No início do uso destes, o objetivo era de correção parcial da anemia, porém estudos observacionais correlacionavam maiores valores de hemoglobina com maior sobrevida. O debate inicial limitava-se ao uso dos AEEs em doentes em TRS, porém foi ampliado para o tratamento na pré-diálise em todos os seus estágios. As diretrizes publicadas até ao momento foram de grande ajuda no tratamento da anemia, no entanto várias lacunas permanecem sem respostas. O limite superior da hemoglobina é objeto de discussão intensa desde a primeira diretriz que se baseou em estudos observacionais que mostravam redução da hospitalização e mortalidade.^{86,87} Dois fatores que contribuem para os desfechos não serem melhores com maiores níveis de hemoglobina são a dificuldade de se atingir o nível de hemoglobina e a necessidade de altas doses de AEE. Num estudo observacional, uma menor resposta à terapia e altas doses de AEE foram associadas a aumento da mortalidade.⁸⁸ Uma revisão recente do estudo CHOIR⁸⁹, um dos mais importantes na definição do alvo de hemoglobina no tratamento conservador, sugere que o nível de hemoglobina não seria responsável pelos efeitos deletérios encontrados na normalização da hemoglobina, mas sim a dose de AEE que foi necessária para atingir o alvo do estudo. Esta nova análise mostra que aqueles que deveriam atingir níveis mais elevados de hemoglobina utilizaram maior dose e, mesmo no grupo que deveria atingir o alvo menos elevado, os que apresentavam baixa resposta e que necessitaram de doses maiores também apresentaram mais complicações. Em resumo, esta reanálise sugere que altas doses de AEE, seja devido à baixa resposta ou seja para elevar o nível de hemoglobina, estão associadas ao aumento da mortalidade. Os AEEs devem ser iniciados se a hemoglobina se mantiver em níveis inferiores a 11g/dL⁹⁰

Objetivo do estudo

O objetivo deste estudo é verificar a quantidade de população com anemia de doença renal crónica, ou seja, que para além de ter doença renal crónica, também já tem anemia associada à doença renal crónica.

Desta forma, será analisada toda a população com e sem doença renal crónica e que já tenha ou não anemia associada. Esta análise dependerá do sexo e da idade, uma vez que estes parâmetros poderão ter alguma influência na interpretação dos resultados.

Assim, para se chegar ao principal objetivo, terá de se obter vários critérios, nomeadamente:

- Percentagem de pessoas com CFR na população estudada:

- a) com base na creatinina;

- b) com base na GFR;

- Percentagem de pessoas com DRC na população estudada:

- a) com base na creatinina;

- b) com base na GFR;

- Percentagem de pessoas com anemia na população estudada, com base na hemoglobina;

- Percentagem de pessoas com CFR (ambos os critérios) e anemia;

- Percentagem de pessoas com DRC (ambos os critérios) e anemia.

Metodologia

1. Método para a determinação da hemoglobina e índices hematimétricos

1.1 – Citometria de fluxo (FC):

É uma técnica baseada no emprego de laser ótico amplamente utilizado para triagem, contagem individual de células e detecção de biomarcadores em proteínas. A técnica por meio de um feixe de laser incidente faz a medição da dispersão e da fluorescência do feixe de laser refletido, a partir da amostra celular. Empregada em estudos de células em fluxo e por possuir amplas aplicações é denominada como citometria de fluxo multiparamétrica (FCM). A FCM realiza a rápida identificação de células no instante que estas passam através de um aparelho de detecção eletrônica numa corrente líquida. Após a separação celular individual é feita a análise, contagem e qualificação das micropartículas suspensas em fluxo, em meio líquido. Desse modo, realiza com rapidez a identificação de inúmeras características biológicas contidas nas células como: os ácidos nucleicos, recetores de superfície, epítomos de proteínas, a síntese de proteínas e de citocinas e, ainda, a concentração de iões, ao mesmo tempo dentro de uma célula única. A vantagem desta tecnologia é a capacidade para a medição simultânea de vários parâmetros.

A FC mensura parâmetros em células que fluem através de um sistema de análise. O processo inicia-se com a seleção de anticorpos, marcados com fluorocromos e específicos para o antígeno celular que permite caracterizar a população das células de interesse. Após o processamento da amostra, obtida a partir de fluidos ou processamento de tecidos sólidos, uma suspensão de células é introduzida no aparelho, fluindo em direção a um laser posicionado no caminho das células. Como o fluxo das células é laminar e o diâmetro do tubo se afunila, as células são forçadas a passar em fila única pela luz emitida pelo laser. O fluorocromo ligado ao anticorpo absorve a energia do laser e rapidamente emite essa energia em forma de luz, em comprimentos de ondas específicos de acordo com o fluorocromo empregado. A luz emitida é captada por um sistema ótico que é sensível a diferentes comprimentos de onda, permitindo que um ou mais marcadores sejam lidos ao mesmo tempo, transferindo essas informações para um computador acoplado ao sistema. Programas especializados podem, então, representar graficamente, em formatos uni, bi ou tridimensional, a distribuição de populações celulares marcadas.

Para utilizar a FC como ferramenta de estudo, as amostras devem estar em suspensão. A amostra pode ser de sangue periférico, de cultivo celular, de medula óssea, de tecido, ou de líquido. Em todos os casos, as células devem ser dissociadas e de forma a evitar a formação de grumos na suspensão. Amostras de tecidos sólidos como fígado ou fragmentos de tumores também podem ser estudados, desde que as células sejam separadas por métodos mecânicos ou enzimáticos. Os métodos mecânicos envolvem picagem e moagem, seguidas de várias passagens por agulhas finas ou sonicação. Os métodos enzimáticos podem permitir, além da separação das células, a permeabilização da membrana celular, condição essencial para a passagem dos fluorocromos no estudo de componentes intracelulares.

A determinação dos eritrócitos e respetivos índices hematimétricos foi efetuada por esta metodologia.



Figura 1.2 – Citómetro de fluxo.

1.2 – Colorimetria:

É a técnica e a ciência que busca, com o auxílio de modelos matemáticos, descrever, quantificar e simular a percepção da cor pelo homem. É a interação da luz com os materiais que, como sensação, é percebida pelo olho e interpretada pelo cérebro. Esta percepção da cor pode ser dividida nos níveis físico, psicofísico, psicométrico e visual.

Para a utilização de um colorímetro, devem ser preparadas soluções de diferentes concentrações, sendo uma solução a de controlo em que a sua concentração é conhecida. A fim de mensurar uma concentração de uma solução desconhecida, pode-se compará-la à solução padrão (concentração conhecida), uma vez que a coloração da solução depende da concentração e do caminho ótico.

Com a evolução da colorimetria, hoje contamos com espectrofotómetros calibrados, rastreáveis a padrões primários, que fornecem precisamente a posição de uma cor no espaço colorimétrico tridimensional.

Há também colorímetros eletrónicos automatizados que para fornecerem resultados fidedignos, devem ser calibrados com uma cubeta contendo a solução de controlo (concentração conhecida). Utilizando a lei de Beer-Lambert, pode-se calcular a concentração de uma amostra a partir da intensidade da luz antes e depois de atravessar a amostra. A lei de Beer-Lambert explica que há uma relação exponencial entre a transmissão de luz através de uma substância e a concentração da substância, assim como também entre a transmissão e a longitude do corpo que a luz atravessa. As equações são as seguintes:

$A = \alpha lc$, em que A é a absorvância, α é a absortividade molar da substância, l é a distância que a luz atravessa pelo corpo e c é a concentração de substância absorvente no meio

$\frac{I_1}{I_0} = 10^{-\alpha lc}$, em que I_1 é a intensidade da luz uma vez tendo atravessado o meio e I_0 é a intensidade da luz incidente

$$A = -\log \frac{I_1}{I_0}$$

$\alpha = \frac{4\pi k}{\lambda}$, em que k é o coeficiente de extinção e λ é o comprimento de onda do feixe de luz

Para que a cor se possa classificar e reproduzir, é necessário padronizá-la. Para a sua medição devemos adicionar os estímulos resposta de cor e a normalização para a curva de resposta espectral do fotorreceptor sensível à cor. A curva do CIE (Comissão Internacional de Iluminação) é usada como referencia e é conhecida como função colorímetro. A cor subjetiva só existe no olho e no cérebro humano, não sendo uma característica do objeto. Os cones da retina são os fotorreceptores do olho humano e existem diferentes tipos com diferentes sensibilidades a diferentes partes do espectro de luz.

Para aferição da cor, esta será dividida em três características específicas - o tom (matiz ou tonalidade), a luminosidade (ou claridade) e a saturação (pureza ou vivacidade).

A determinação da hemoglobina foi efetuada por esta metodologia.

Colheita e obtenção da amostra:

- Sangue total em tubo de EDTA.

2. Método para a determinação da creatinina

2.1 - Jaffé cinético:

Em meio alcalino regulado, a creatinina forma com o picrato um complexo de cor amarela a alaranjada com um máximo de absorção em 510 nm (Reação de Jaffé). Após a obtenção da absorvância, adiciona-se ao soro um acidificante que desfaz o complexo creatinina-picrato, deixando intacto o complexo cromogénico-picrato, cuja absorvância é então medida. A diferença entre as duas leituras fornece o valor da creatinina. A quantidade de cromogénico que se forma na unidade de tempo, num

meio de pH e temperatura pré-estabelecidos e controlados, é diretamente proporcional à concentração de creatinina da amostra.

Reagentes fornecidos:

- **Tampão:** Solução aquosa contendo hidróxido de sódio 210 mmol/L e tetraborato de sódio 12,7 mmol/L;
- **Ácido pícrico:** Solução aquosa de ácido pícrico 44,4 mmol/L;
- **Acidificante:** Solução de ácido acético 11,7 mol/L;
- **Padrão:** Solução aquosa de creatinina 4 mg/dL

Materiais necessários não fornecidos:

- Água destilada ou desionizada;
- Cronómetro;
- Banho-maria;
- Espectrofotómetro;
- Pipetas manuais ou automáticas;
- Ponteiras descartáveis;
- Vidraria.

Armazenamento, transporte e validade:

Armazenar os reagentes entre 15-30°C em sua embalagem original. Os produtos poderão ser transportados, por até 48 horas, entre 2-30°C. A data de validade se encontra no rótulo do produto.

Precauções e cuidados especiais:

- Não misturar ou trocar lotes de reagentes diferentes;
- Evitar contaminação microbiana dos reagentes e não utilizar reagentes que tenham sinais de contaminação ou precipitação;
- Caso haja contato com quaisquer reagentes, lavar a área afetada com água em profusão. Em caso de ingestão de reagentes, procurar auxílio médico imediato munidos desta instrução de uso;
- Utilizar equipamentos de proteção individual segundo normas de biossegurança;
- A água (destilada ou desionizada) utilizada na limpeza do material ou nos procedimentos deve ser recente e isenta de agentes contaminantes;
- Certificar-se das condições adequadas de funcionamento dos equipamentos de análise;
- O descarte do material utilizado deve ser feito segundo os critérios de biossegurança;
- Lavar as mãos após trabalhar com material potencialmente infeccioso.

Colheita e obtenção da amostra:

- **Soro/plasma:** Obtido após centrifugação de amostras de sangue depois da retração do coágulo (30 minutos à temperatura ambiente), a 3000 rpm durante 15 minutos. A creatinina em soro ou plasma é estável durante 7 dias quando mantido entre 2 a 8°C. Anticoagulantes como heparina, EDTA, oxalato ou fluoreto não interferem. Evitar o uso de amostras hemolisadas, pois a quantidade de cromogéneos não específicos e bastante significativos no interior dos eritrócitos.

Procedimento:**Condições de reação:**

Temperatura: 25 °C

Comprimento de Onda: 510 nm

1. Pipetar, em diferentes tubos de ensaio, como a seguir:

	Amostra	Padrão
Reagente de trabalho	0,5mL	0,5mL
Amostra	50µL	-
Padrão	-	50µL

2. Realizar as leituras em 510 nm. Ajustar o zero do espectrofotômetro com água destilada. Disparar o cronômetro e medir as absorvâncias das amostras e padrão aos 30 (A30) e aos 90 (A90) segundos.

Cálculos:

Creatinina (mg/dL) = Abs. da amostra (A30 - A90) x FC

$$\text{Fator de Calibração (FC)} = \frac{4}{\text{Abs.do padrão}}$$

3. Método para a determinação da GFR-MDRD:**- Equação abreviada do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD):**

Filtração glomerular (mL/min/1,73m²) = 186 x (Creatinina sérica)^{-1,154} x (idade)^{-0,203} x 0,742 (se mulher) x 1,210 (se indivíduo afro-americano)

4. Método para a determinação da GFR-CKD:**- Equação abreviada do estudo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI):**

Filtração glomerular (mL/min/1,73m²) = 141 x min(Creatinina sérica/κ, 1)^α x máx(Creatinina sérica/κ, 1)^{-1,209} x 0,993^{Idade} x 1,018 [se mulher] x 1,159 [negro]

κ: é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens;

α: é 0,329 para mulheres e 0,411 para homens;

min: indica o mínimo de Cre/ κ ou 1;

max: indica o máximo de Cre / κ ou 1.

5. Método para a determinação da depuração (eGFR):**- Equação de Cockcroft-Gault:**

$$\text{Depuração de creatinina (mL/min)} = \frac{(140 - \text{idade (em anos)}) \times \text{peso (quilogramas)}}{72 \times (\text{Creatinina sérica}) \times 0,85 \text{ (se mulher)}}$$

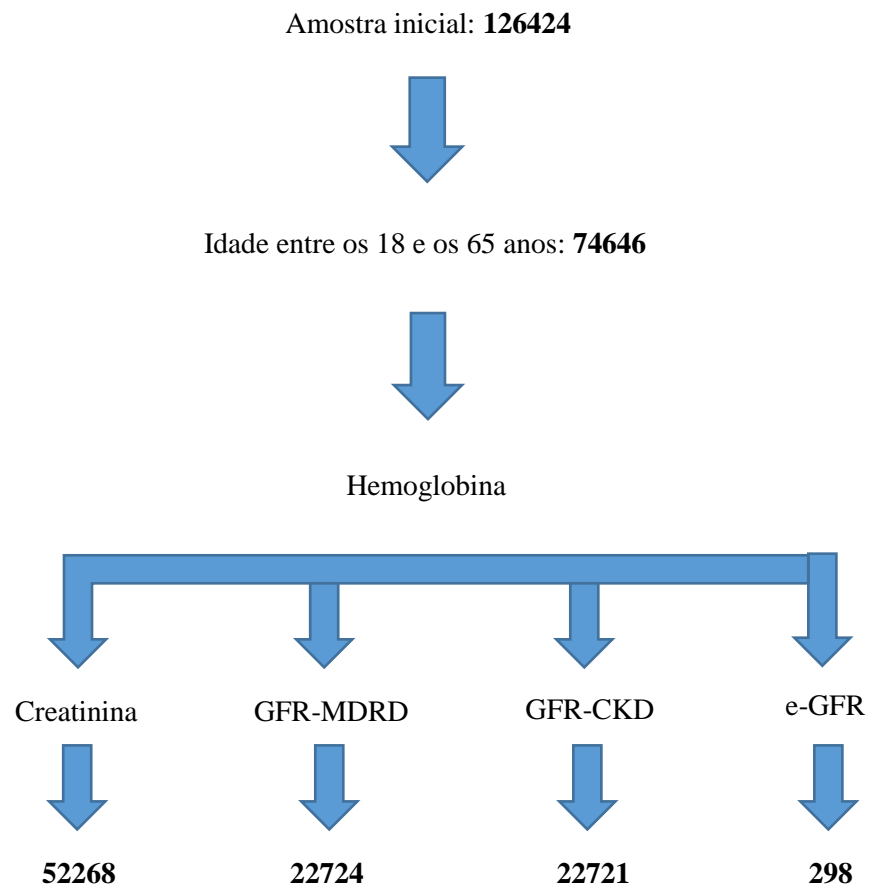


Figura 1.3 – Representação esquemática da amostra obtida do estudo.

Resultados

A partir da amostra obtida, uma população de cerca de 74646 pessoas, realizaram-se vários gráficos de dispersão utilizando os seguintes parâmetros: hemoglobina, creatinina, GFR-MDRD, GFR-CKD e eGFR, sendo que a hemoglobina representa a anemia e os restantes parâmetros representam o CFR e a DRC. Desta forma, os gráficos foram feitos com base na hemoglobina vs os restantes parâmetros, com o objetivo de analisar a distribuição dos níveis de hemoglobina com os níveis dos parâmetros de CFR e DRC.

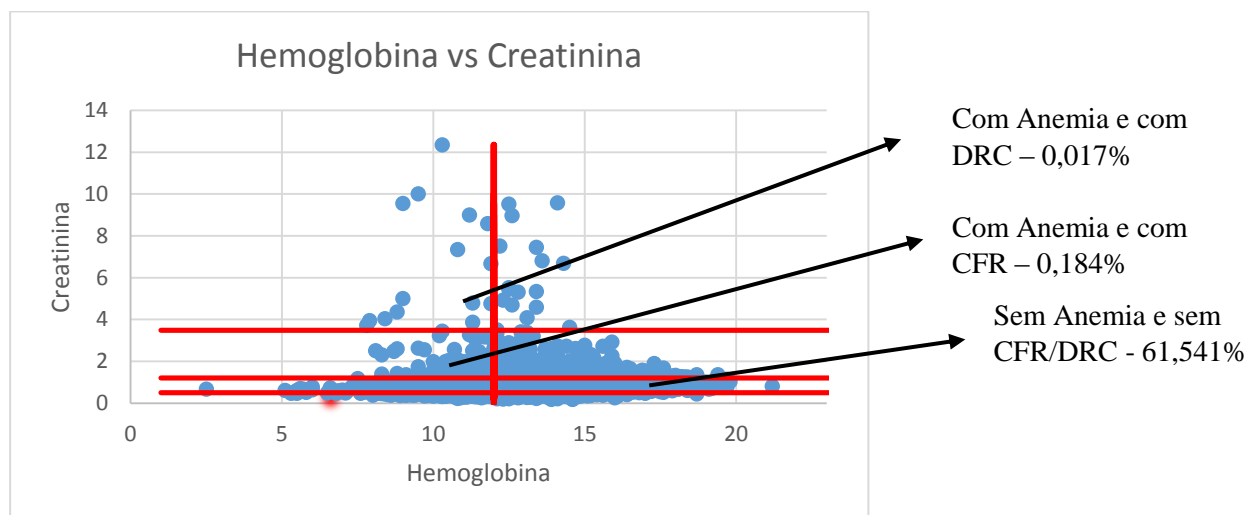


Gráfico 1.1 – Distribuição dos níveis de Hemoglobina com os níveis de Creatinina em toda a população.

Com base no gráfico Hemoglobina vs Creatinina verifica-se que a maioria da população (cerca de 61,541%) apresenta níveis de hemoglobina superiores a 12 g/dL e níveis de creatinina entre 0,5 mg/dL e 1,2 mg/dL. Também se verifica que apenas cerca de 0,184% da população apresenta níveis de hemoglobina inferiores a 12 g/dL e níveis de creatinina acima dos normais, sendo que os valores acima de 3,49 mg/dL são ainda mais reduzidos (0,017%). Assim, conclui-se que a maioria da população não tem anemia, nem DRC e nem CFR.

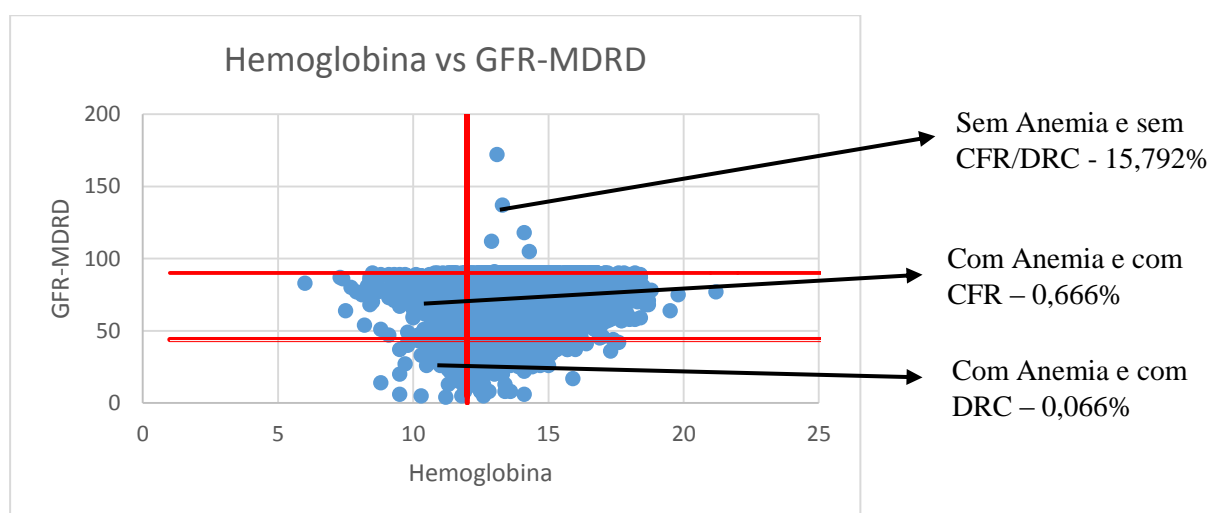


Gráfico 1.2 – Distribuição dos níveis de Hemoglobina com os níveis de GFR-MDRD em toda a população.

Quanto ao gráfico Hemoglobina vs GFR-MDRD, verifica-se, também, uma maior percentagem de níveis de hemoglobina superiores a 12 g/dL e níveis de GFR-MDRD superiores a 90 mL/min, no

entanto os níveis de GFR-MDRD abaixo de 90 mL/min e de 44 mL/min são poucos, assim como os níveis de hemoglobina inferiores a 12 g/dL (0,666% e 0,066% respectivamente). Desta forma, existe uma maior percentagem de população que não tem anemia, nem DRC e nem CFR.

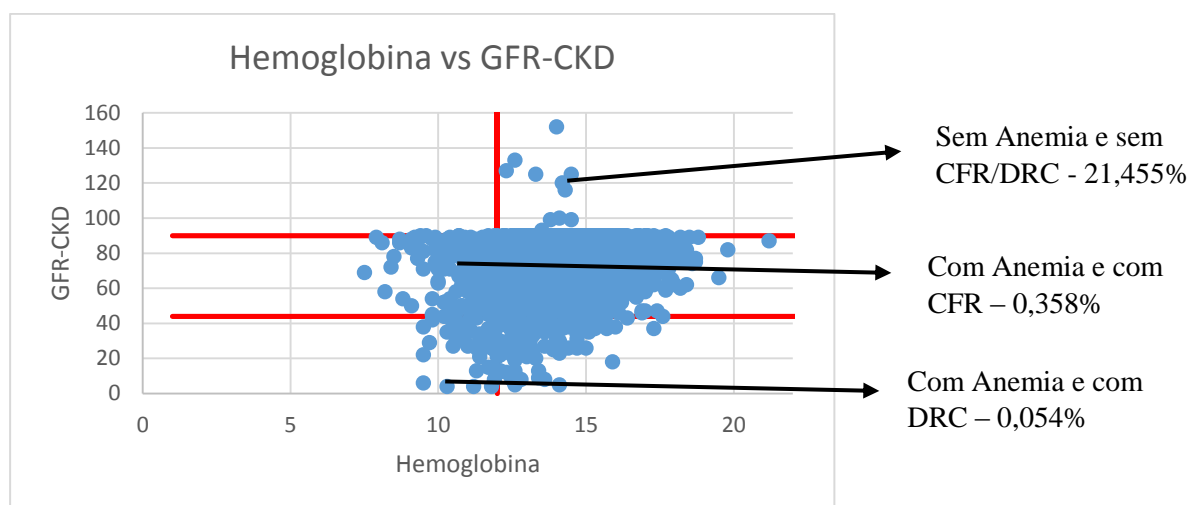


Gráfico 1.3 – Distribuição dos níveis de Hemoglobina com os níveis de GFR-CKD em toda a população.

No gráfico Hemoglobina vs GFR-CKD acontece o mesmo que no gráfico anterior. Assim, existe uma maior percentagem de população que também não tem anemia, nem DRC e nem CFR.

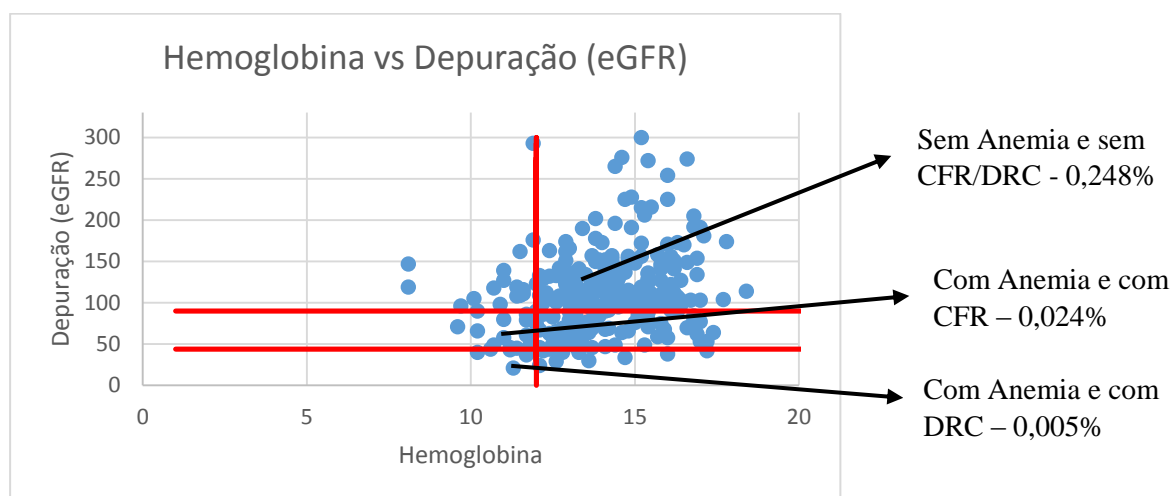


Gráfico 1.4 – Distribuição dos níveis de Hemoglobina com os níveis de eGFR em toda a população.

Por fim, no gráfico Hemoglobina vs eGFR, observa-se o mesmo que nos gráficos anteriores, no entanto as percentagens são mais baixas, o que se pode dever ao baixo número de população a realizar análises a estes parâmetros. Neste caso, conclui-se, então, que também existe uma maior percentagem de população que não tem anemia, nem DRC e nem CFR.

De seguida, verificaram-se todos os casos com CFR/DRC e sem CFR/DRC e com anemia e sem anemia, utilizando sempre os níveis de hemoglobina para avaliar a anemia e os níveis de creatinina, GFR-MDRD, GFR-CKD e eGFR para avaliar a CFR e DRC.

Inicialmente, a análise foi feita em toda a população e, posteriormente, fez-se uma análise com base na idade e no sexo, ou seja, fez-se uma divisão da idade, analisando a população dos 18 aos 25, dos 26 aos 33, dos 34 aos 41, dos 42 aos 49, dos 50 aos 57 e dos 58 aos 65 e, por fim, analisou-se o sexo

feminino separado do sexo masculino em toda a população e nas diferentes idades. Esta análise tem como objetivo verificar se a idade e o sexo têm alguma influência na DRC.

Para cada um dos casos calculou-se o odds ratio (OR), que é a probabilidade de ocorrência de um determinado evento dividida pela probabilidade de não ocorrência desse mesmo evento. Nesta situação, está-se a determinar a probabilidade de a anemia estar associada com a DRC, ou seja, quando se tem DRC também se tem anemia ou quando não se tem DRC não se tem anemia. Através do OR obteve-se o desvio-padrão (SE ln(OR)) e os limites inferior e superior para se poder calcular as barras de erro.

Tabela 1.4 – Percentagem de população com anemia entre os 18 e os 65 anos.

Classe	Total	Feminino	Masculino
Total	8,40	8,04	1,00
18-25	0,88	0,87	0,03
26-33	1,95	1,93	0,04
34-41	2,19	2,17	0,09
42-49	1,40	1,33	0,14
50-57	0,94	0,87	0,22
58-65	1,05	0,86	0,48

Tabela 1.5 – Percentagem de população com CFR e DRC entre os 18 e os 65 anos.

Creatinina		Total		Feminino		Masculino	
	Classe	CFR	DRC	CFR	DRC	CFR	DRC
	Total	1,05	0,05	0,36	0,02	0,78	0,03
	18-25	0,01	0,001	0,004	0,001	0,01	0,001
	26-33	0,03	0,001	0,01	0,001	0,03	0,001
	34-41	0,06	0,003	0,02	0,001	0,04	0,004
	42-49	0,12	0,01	0,03	0,001	0,09	0,008
	50-57	0,24	0,01	0,07	0,004	0,19	0,004
	58-65	0,60	0,03	0,23	0,02	0,43	0,02
GFR-MDRD	Total	14,51	0,27	8,94	0,13	1,52	0,14
	18-25	0,32	0,001	0,22	0,001	0,1	0,001
	26-33	0,73	0,007	0,46	0,004	0,27	0,003
	34-41	1,81	0,01	1,16	0,004	0,65	0,005
	42-49	2,82	0,03	1,81	0,01	0,88	0,01
	50-57	3,69	0,06	2,28	0,03	1,42	0,04
	58-65	5,13	0,17	3,01	0,09	2,12	0,08
GFR-CKD	Total	8,06	0,23	8,94	0,11	5,57	0,12
	18-25	0,06	0,001	0,22	0,001	0,10	0,001
	26-33	0,17	0,004	0,46	0,003	0,27	0,001
	34-41	0,60	0,01	1,16	0,004	0,65	0,005
	42-49	1,21	0,02	1,81	0,008	1	0,01
	50-57	2,11	0,05	2,28	0,02	1,42	0,03
	58-65	3,91	0,14	3	0,08	2,12	0,07

eGFR	Total	0,21	0,03	0,11	0,01	0,10	0,01
	18-25	0,005	0,001	0,004	0,001	0,001	0,001
	26-33	0,007	0,001	0,005	0,001	0,001	0,001
	34-41	0,007	0,001	0,005	0,001	0,001	0,001
	42-49	0,02	0,003	0,02	0,003	0,004	0,001
	50-57	0,05	0,007	0,03	0,001	0,02	0,005
	58-65	0,12	0,02	0,05	0,01	0,06	0,008

Tabela 1.6 – Percentagem de população com CFR + anemia e DRC + anemia entre os 18 e os 65 anos.

		Total		Feminino		Masculino	
	Classe	CFR + anemia	DRC + anemia	CFR + anemia	DRC + anemia	CFR + anemia	DRC + anemia
Creatinina	Total	0,18	0,02	0,14	0,009	0,16	0,01
	18-25	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
	26-33	0,003	0,001	0,003	0,001	0,001	0,001
	34-41	0,01	0,004	0,008	0,001	0,01	0,003
	42-49	0,03	0,003	0,02	0,001	0,02	0,001
	50-57	0,03	0,001	0,02	0,001	0,03	0,001
	58-65	0,11	0,01	0,09	0,007	0,09	0,01
GFR-MDRD	Total	0,67	0,07	0,6	0,05	0,17	0,04
	18-25	0,01	0,001	0,02	0,001	0,001	0,001
	26-33	0,02	0,001	0,02	0,001	0,003	0,001
	34-41	0,09	0,005	0,09	0,003	0,02	0,004
	42-49	0,17	0,008	0,16	0,004	0,02	0,01
	50-57	0,15	0,008	0,14	0,007	0,03	0,004
	58-65	0,22	0,04	0,18	0,03	0,1	0,03
GFR-CKD	Total	0,36	0,05	0,31	0,04	0,13	0,04
	18-25	0,003	0,001	0,003	0,001	0,001	0,001
	26-33	0,004	0,001	0,004	0,001	0,001	0,001
	34-41	0,03	0,005	0,03	0,003	0,01	0,004
	42-49	0,06	0,008	0,05	0,003	0,02	0,01
	50-57	0,08	0,008	0,07	0,007	0,02	0,004
	58-65	0,18	0,03	0,15	0,02	0,08	0,02
e-GFR	Total	0,02	0,005	0,02	0,004	0,01	0,004
	18-25	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
	26-33	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
	34-41	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
	42-49	0,008	0,003	0,008	0,003	0,001	0,001
	50-57	0,005	0,001	0,005	0,001	0,001	0,001
	58-65	0,01	0,001	0,007	0,001	0,009	0,004

Hemoglobina e Creatinina

Tabela 1.7 - Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e CFR/sem CFR resultante dos níveis de hemoglobina e creatinina.

TOTAL	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	CFR	0,184	1,151	2,38	0,4	0,481
		Sem CFR	4,123	61,541			
	18-25	CFR	0,001	0,025	0	0	0
		Sem CFR	0,285	4,812			
	26-33	CFR	0,003	0,059	0,534	0,405	1,678
		Sem CFR	0,541	6,363			
	34-41	CFR	0,011	0,094	1,251	0,651	1,359
		Sem CFR	0,935	10,234			
	42-49	CFR	0,032	0,119	3,31	1,215	1,919
		Sem CFR	0,961	11,792			
FEMININO	Total	CFR	0,143	0,307	4,668	0,969	1,223
		Sem CFR	3,866	38,629			
	18-25	CFR	0,001	0,005	0	0	0
		Sem CFR	0,280	2,894			
	26-33	CFR	0,003	0,005	4,041	3,304	18,095
		Sem CFR	0,533	4,310			
	34-41	CFR	0,008	0,017	3,453	2,145	5,662
		Sem CFR	0,922	6,897			
	42-49	CFR	0,021	0,032	5,491	2,588	4,897
		Sem CFR	0,908	7,481			
MASCULINO	Total	CFR	0,157	0,892	7,174	1,424	1,776
		Sem CFR	0,510	20,844			
	18-25	CFR	0,001	0,023	0	0	0
		Sem CFR	0,009	1,819			
	26-33	CFR	0,001	0,056	0,068	0,059	0,474
		Sem CFR	0,019	0,054			
	34-41	CFR	0,012	0,074	10,586	5,723	12,458

		Sem CFR	0,048	3,120			
	42-49	CFR	0,020	0,102	10,461	4,797	8,861
		Sem CFR	0,075	3,976			
	50-57	CFR	0,029	0,202	6,564	2,587	4,27
		Sem CFR	0,103	4,647			
	58-65	CFR	0,094	0,435	4,528	1,161	1,561
		Sem CFR	0,256	5,379			

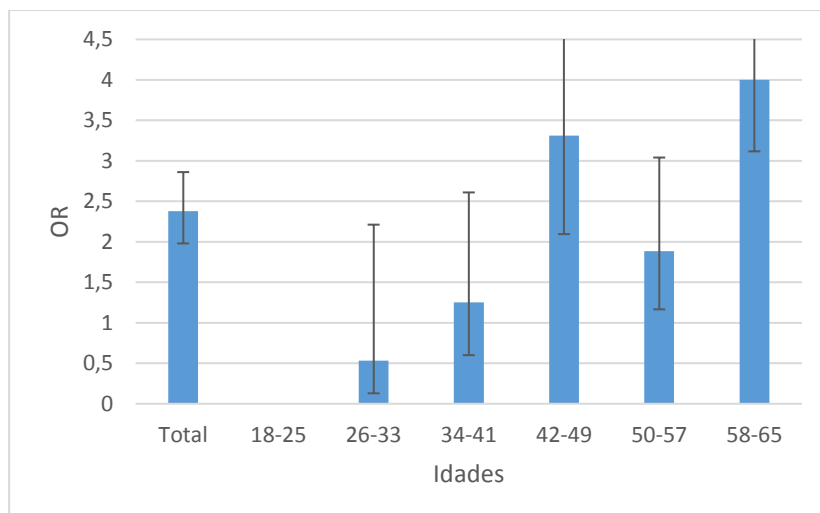


Gráfico 1.5 – Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e creatinina pela idade no CFR.

Começou-se por analisar os valores da hemoglobina e creatinina em toda a população e, com base na idade, verificou-se que os valores de OR são superiores a 0, exceto entre os 18 e os 25 anos em que o valor é nulo. Esta situação é influenciada pelo facto de a maioria das análises serem análises de rotina, o que significa que a maioria dos indivíduos são saudáveis. Observa-se, também, através do gráfico 1.5 que há um aumento dos níveis de OR dos 18 aos 49 anos, seguindo-se uma diminuição até aos 57 anos e, por fim, um aumento acentuado até aos 65. Através da tabela 1.9, verificou-se que a maioria da população (cerca de 61,541%) não tem CFR nem anemia.

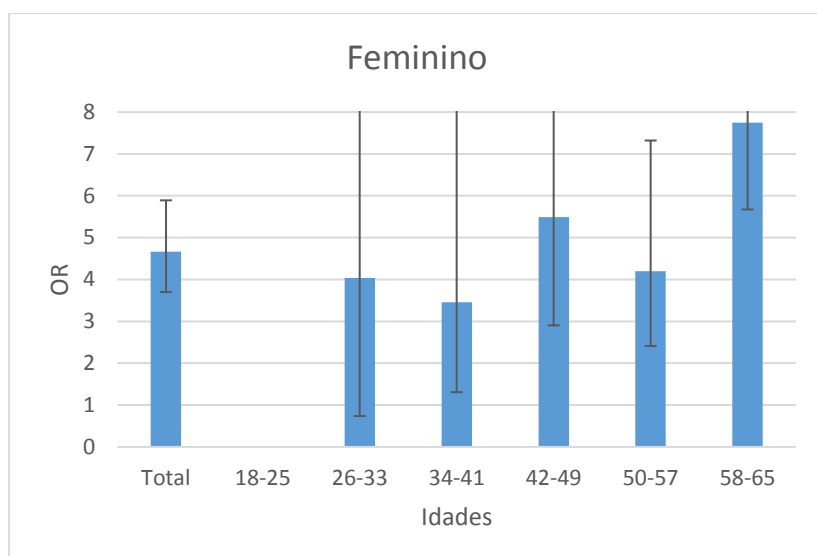


Gráfico 1.6 – Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e creatinina pela idade no CFR.

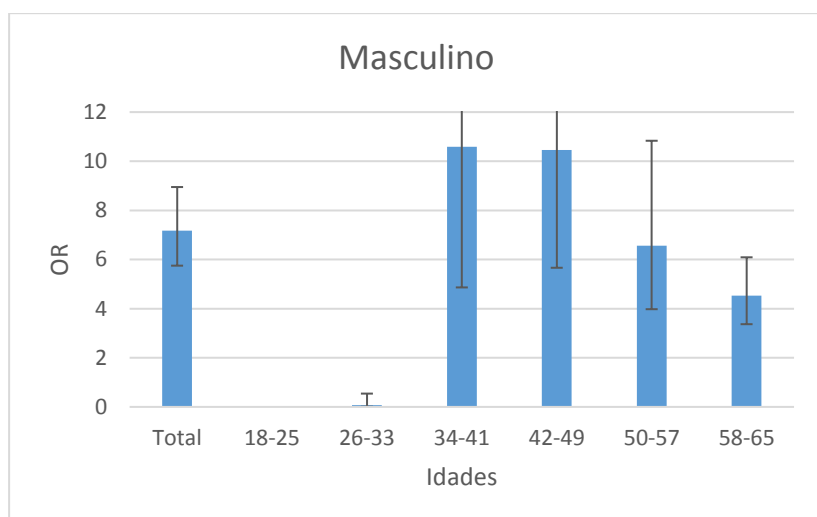


Gráfico 1.7 – Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e creatinina pela idade no CFR.

De seguida, analisaram-se os valores da hemoglobina e creatinina com base no sexo e verificou-se que, no sexo feminino, o valor de OR entre os 18 e os 25 anos é 0 devido ao facto de o número de indivíduos não saudáveis a realizar análises ser baixo, neste caso ser mesmo nulo, e nas restantes idades é superior a 0. Já no sexo masculino, existem dois casos em que o valor de OR é nulo (18 aos 25 e 26 aos 33), sendo que nas restantes idades é superior a 0. Através do gráfico 1.6 verificou-se que há um aumento drástico dos níveis de OR dos 18 aos 33 anos, seguindo-se uma diminuição até aos 41 e, de seguida, um ligeiro aumento até aos 49 e, novamente, uma ligeira diminuição até aos 57 e, por fim, um aumento até aos 65. Já no gráfico 1.7, observa-se um pequeno aumento dos 18 aos 33 anos e, de seguida, um aumento acentuado até aos 41, seguindo-se uma ligeira diminuição até aos 49 anos e, por fim, uma diminuição continua até aos 65. Através da tabela, também se verificou que existe uma maior percentagem de população que não tem CFR nem anemia, tanto no sexo feminino como no sexo masculino (38,629% e 20,844% respetivamente).

Tabela 1.8 - Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e DRC/sem DRC resultante dos níveis de hemoglobina e creatinina.

TOTAL	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	DRC	0,017	0,023	11,172	5,75	11,85
		Sem DRC	4,290	62,669			
	18-25	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,285	4,839			
	26-33	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,545	6,422			
	34-41	DRC	0,004	0,001	32,9	29,48	283,794
		Sem DRC	0,942	10,327			
	42-49	DRC	0,003	0,001	0	0	0
		Sem DRC	9,912	11,911			
	50-57	DRC	0,001	0,007	0	0	0
		Sem DRC	0,714	13,632			
	58-65	DRC	0,013	0,015	17,402	10,04	23,733
Sem DRC		0,812	15,540				
FEMININO	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	DRC	0,009	0,009	9,731	6,32	18,031
		Sem DRC	4,000	38,926			
	18-25	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,280	2,899			
	26-33	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,536	4,315			
	34-41	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,928	6,914			
	42-49	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,928	7,513			
	50-57	DRC	0,001	0,004	0	0	0
		Sem DRC	0,663	8,295			
	58-65	DRC	0,007	0,005	17,261	12,641	47,226
Sem DRC		0,651	8,990				
MASCULINO	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	DRC	0,012	0,009	42,747	26,892	72,506
		Sem DRC	0,655	21,780			
	18-25	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,009	1,842			
	26-33	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,020	0,110			
	34-41	DRC	0,003	0,001	110,837	100,975	1134,838
		Sem DRC	0,058	3,192			
	42-49	DRC	0,001	0,001	0	0	0

		Sem DRC	0,094	4,078			
	50-57	DRC	0,001	0,003	0	0	0
		Sem DRC	0,133	4,847			
	58-65	DRC	0,011	0,005	34,277	24,024	80,317
		Sem DRC	0,339	5,809			

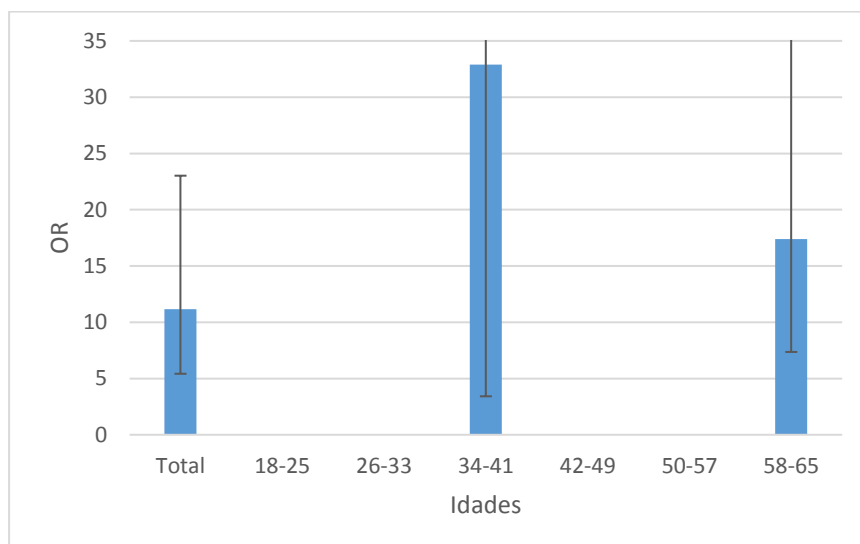


Gráfico 1.8 – Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e creatinina pela idade na DRC.

No caso da DRC, verificou-se que os valores de OR são maioritariamente nulos, exceto entre os 34 e 41 anos e entre os 58 e 65 anos. Observa-se, também, através do gráfico 1.5 que os níveis de OR são maiores entre os 34 e os 41 anos e menores entre os 58 e os 65. Através da tabela 1.10, verificou-se que a maioria da população (cerca de 62,669%) não tem DRC nem anemia.

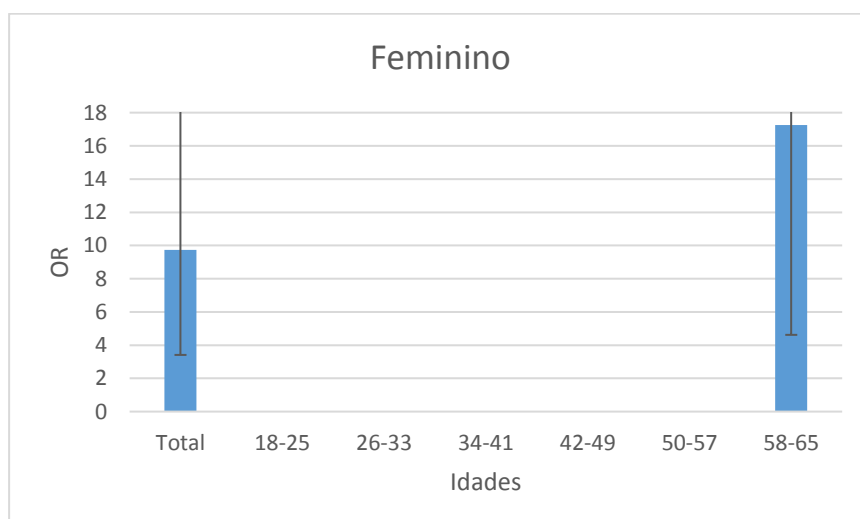


Gráfico 1.9 – Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e creatinina pela idade na DRC.

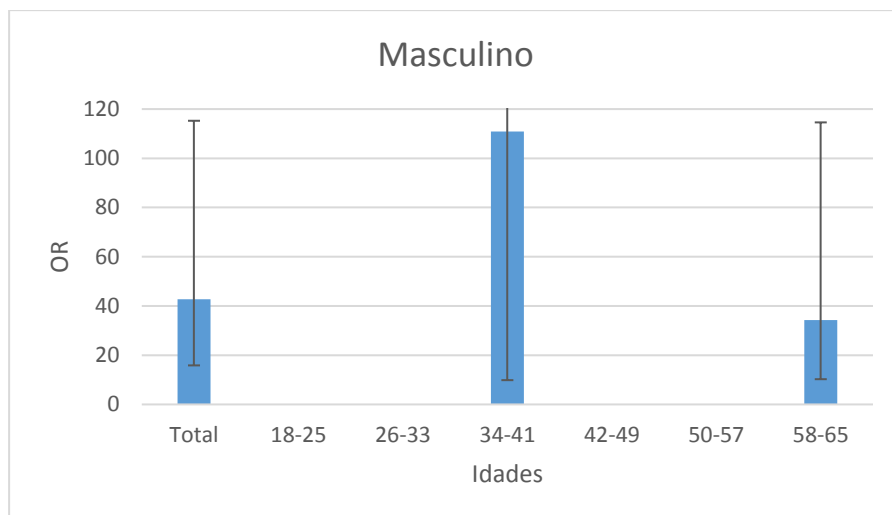


Gráfico 1.10 – Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e creatinina pela idade na DRC.

De seguida, analisaram-se os valores com base no sexo e verificou-se que, no sexo feminino, todos os valores de OR são nulos, exceto entre os 58 e os 65 anos. Já no sexo masculino, apenas entre os 34 e 41 anos e os 58 e 65 é que os valores são superiores a 0. Através do gráfico 1.10 verificou-se que há uma diminuição dos níveis de OR dos 34 aos 65 anos. Através da tabela, também se verificou que cerca de 38,926% da população feminina e 21,780% da população masculina não tem DRC nem anemia.

- Hemoglobina e GFR-MDRD

Tabela 1.9 – Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e CFR/sem CFR resultante dos níveis de hemoglobina e GFR-MDRD.

TOTAL	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	CFR	0,666	12,415	0,54	0,055	0,062
		Sem CFR	1,569	15,792			
	18-25	CFR	0,015	0,299	0,625	0,294	0,556
		Sem CFR	0,142	1,798			
	26-33	CFR	0,019	0,679	0,172	0,072	0,125
		Sem CFR	0,367	2,288			
	34-41	CFR	0,094	1,612	0,371	0,087	0,113
		Sem CFR	0,474	3,028			
	42-49	CFR	0,169	2,456	0,687	0,141	0,178
		Sem CFR	0,279	2,785			
	50-57	CFR	0,146	3,163	0,776	0,177	0,23
		Sem CFR	0,178	2,994			
	58-65	CFR	0,224	4,207	1,199	0,272	0,351
		Sem CFR	0,129	2,899			
	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	CFR	0,603	7,660	0,531	0,057	0,064
		Sem CFR	1,516	10,224			

FEMININO	18-25	CFR	0,016	0,206	0,626	0,29	0,54
		Sem CFR	0,141	1,131			
	26-33	CFR	0,019	0,422	0,2	0,085	0,147
		Sem CFR	0,363	1,636			
	34-41	CFR	0,090	1,014	0,404	0,097	0,128
		Sem CFR	0,472	2,153			
	42-49	CFR	0,157	1,558	0,681	0,146	0,186
		Sem CFR	0,265	1,796			
	50-57	CFR	0,139	1,961	0,775	0,183	0,24
		Sem CFR	0,170	1,855			
	58-65	CFR	0,184	2,498	1,147	0,285	0,38
		Sem CFR	0,106	1,653			
MASCULINO	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	CFR	0,166	4,651	1,279	0,279	0,358
		Sem CFR	0,153	5,467			
	18-25	CFR	0,001	0,092	0	0	0
		Sem CFR	0,005	0,663			
	26-33	CFR	0,003	0,255	0,634	0,478	1,947
		Sem CFR	0,011	0,646			
	34-41	CFR	0,016	0,585	2,221	1	1,818
		Sem CFR	0,011	0,867			
	42-49	CFR	0,023	0,887	0,775	0,31	0,516
		Sem CFR	0,032	0,970			
	50-57	CFR	0,027	1,182	0,696	0,263	0,423
		Sem CFR	0,036	1,111			
	58-65	CFR	0,098	1,650	1,246	0,314	0,42
		Sem CFR	0,058	1,211			

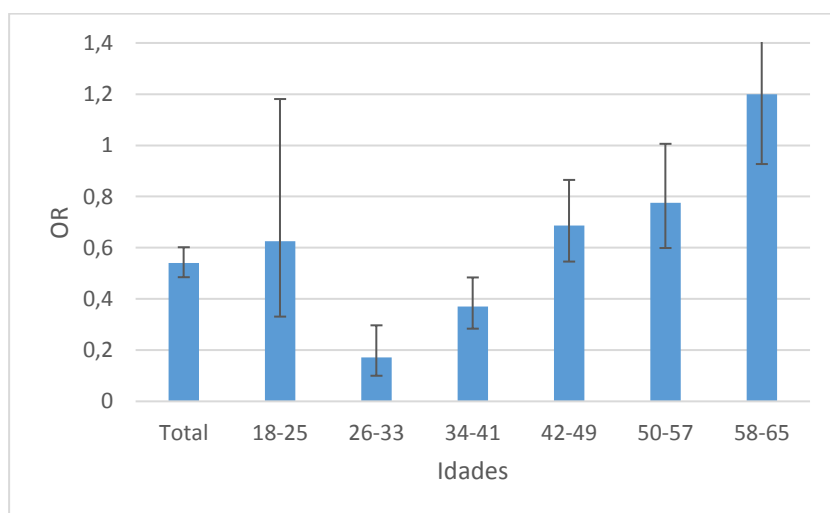


Gráfico 1.11 – Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e GFR-MDRD pela idade no CFR.

Após a análise dos valores da hemoglobina e creatinina, passou-se para a análise dos valores da hemoglobina e GFR-MDRD. Neste caso, os valores de OR são inferiores a 1, havendo apenas uma exceção (58 aos 65 anos). Aqui verificou-se uma diminuição dos valores de OR dos 18 aos 33 anos e, de seguida, um aumento contínuo até aos 65 anos. Através da tabela 1.11 verificou-se que existe uma maior percentagem de população (15,792%) que não tem CFR nem anemia.

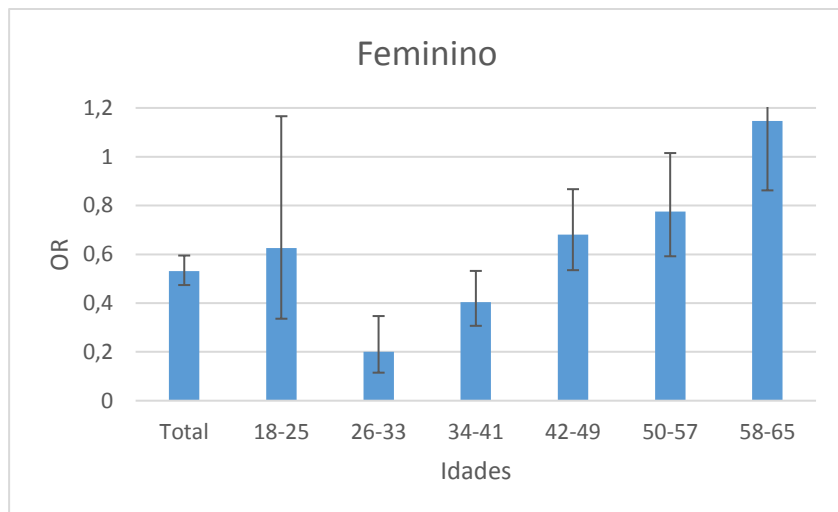


Gráfico 1.12 – Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e GFR-MDRD pela idade no CFR.

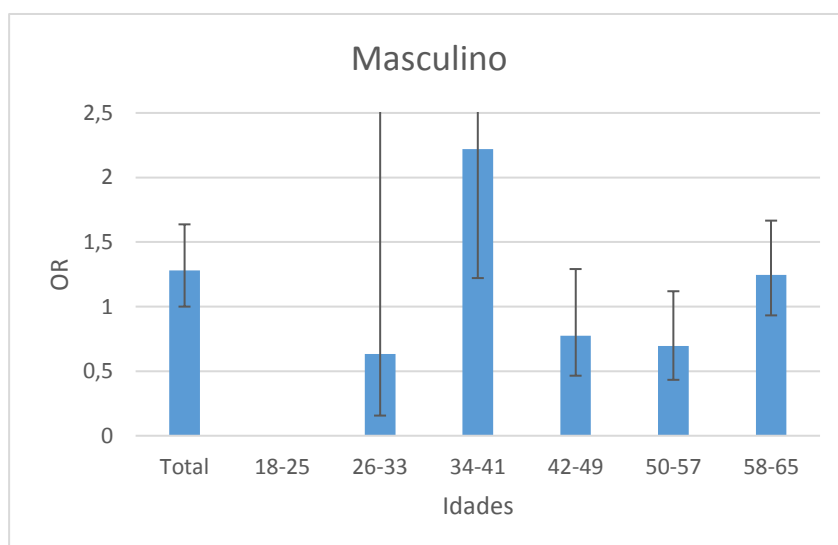


Gráfico 1.13 – Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e GFR-MDRD pela idade no CFR.

Quanto à análise com base no sexo, verificou-se que tanto existem valores de OR inferiores a 1 como superiores. Através do gráfico 1.12 observou-se uma diminuição dos valores de OR dos 18 aos 33 anos e, de seguida, um aumento contínuo até aos 65 anos, assim como no gráfico anterior (gráfico 1.11). Já no gráfico 1.13 verificou-se um aumento dos 18 aos 33 e um aumento acentuado até aos 41, seguindo-se uma diminuição drástica até aos 57 e, por fim, um ligeiro aumento até aos 65. Relativamente ao valor de OR ser 0 entre os 18 e os 25 anos, esta situação é, também, influenciada pelo facto de o número de indivíduos não saudáveis a realizar análises ser baixo, neste caso ser mesmo nulo. Quanto à tabela, observou-se que nos dois sexos existe uma maior percentagem de população que não tem CFR nem anemia (10,224% no sexo feminino e 5,467% no sexo masculino).

Tabela 1.10 - Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e DRC/sem DRC resultante dos níveis de hemoglobina e GFR-MDRD.

TOTAL	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	DRC	0,066	0,141	6,0399	1,753	2,47
		Sem DRC	2,169	28,066			
	18-25	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,157	2,097			
	26-33	DRC	0,001	0,001	7,714	7,233	115,961
		Sem DRC	0,384	2,966			
	34-41	DRC	0,005	0,003	16,481	13,471	73,774
		Sem DRC	0,563	4,637			
	42-49	DRC	0,008	0,008	11,909	8,089	25,223
		Sem DRC	0,439	5,233			
	50-57	DRC	0,008	0,036	4,302	2,543	6,219
		Sem DRC	0,316	6,121			
	58-65	DRC	0,040	0,091	9,957	3,603	5,647
		Sem DRC	0,311	7,014			
FEMININO	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	DRC	0,046	0,063	6,217	2,231	3,479
		Sem DRC	2,074	17,821			
	18-25	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,157	1,338			
	26-33	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,380	2,058			
	34-41	DRC	0,003	0,001	11,333	10,308	113,941
		Sem DRC	0,559	3,166			
	42-49	DRC	0,004	0,003	12,029	10,027	60,241
		Sem DRC	0,418	3,352			
	50-57	DRC	0,007	0,012	6,981	4,661	14,025
		Sem DRC	0,303	3,805			
	58-65	DRC	0,029	0,044	10,536	4,51	7,884
		Sem DRC	0,260	4,107			
MASCULINO	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	DRC	0,044	0,055	29,494	11,224	18,119
		Sem DRC	0,275	10,063			
	18-25	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,005	0,756			
	26-33	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,013	0,899			
	34-41	DRC	0,004	0,001	191,118	172,211	1740,772
		Sem DRC	0,023	1,451			
	42-49	DRC	0,011	0,001	0	0	0

		Sem DRC	0,044	1,857			
	50-57	DRC	0,004	0,013	11,598	8,513	32,013
		Sem DRC	0,059	2,279			
	58-65	DRC	0,025	0,033	16,54	7,733	14,525
		Sem DRC	0,130	2,828			

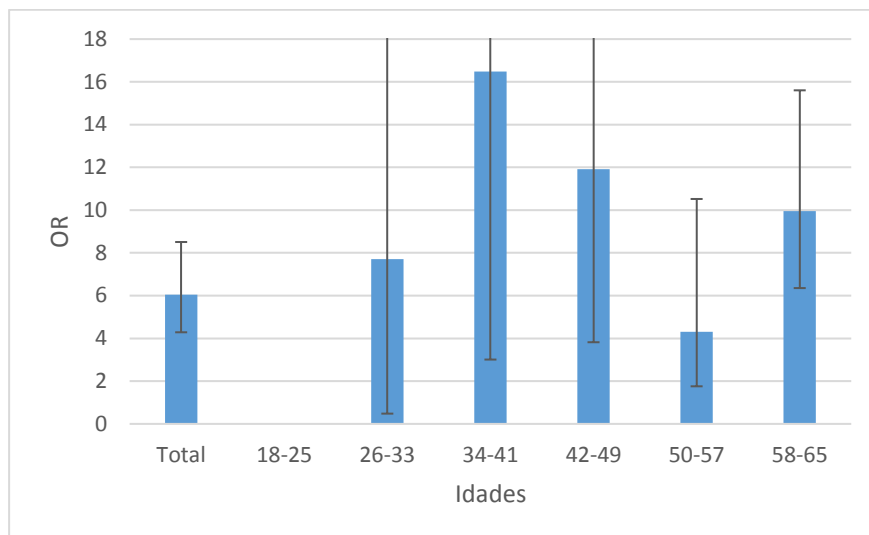


Gráfico 1.14 – Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e GFR-MDRD pela idade na DRC.

Neste caso, os valores de OR são superiores a 0, exceto entre os 18 e os 25 anos em que o valor é nulo. Quanto ao gráfico, verificou-se um aumento dos valores de OR dos 18 aos 41 anos e, de seguida, uma diminuição até aos 57 e, por fim, novamente um aumento até aos 65. Através da tabela 1.12 observou-se que cerca de 28,066% da população não tem DRC nem anemia (superior às restantes percentagens).

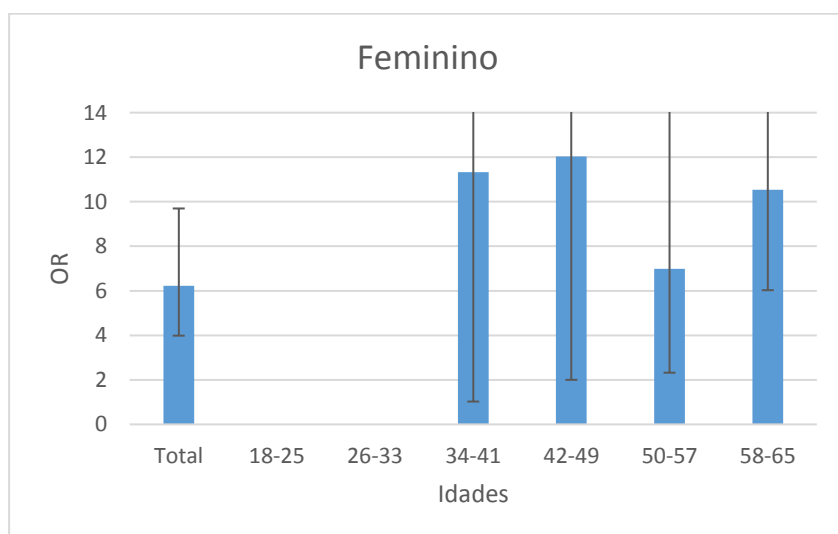


Gráfico 1.15 – Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e GFR-MDRD pela idade na DRC.

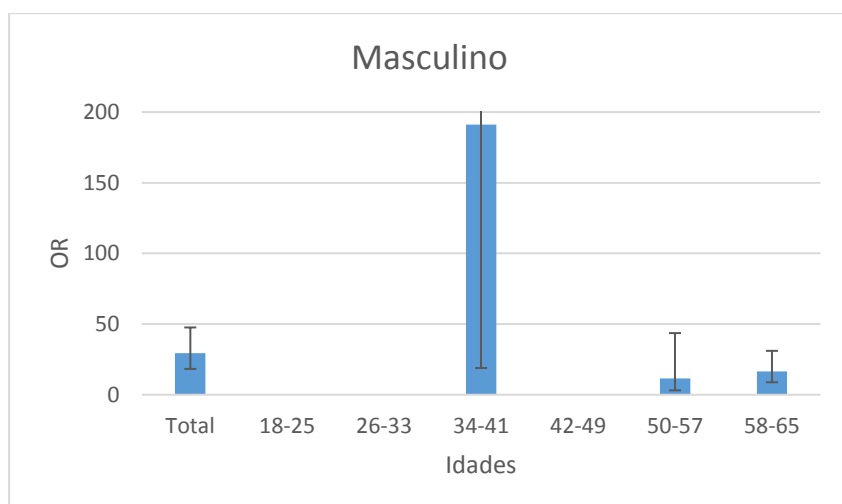


Gráfico 1.16 – Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e GFR-MDRD pela idade na DRC.

Com base no sexo, verificou-se que existem valores de OR bastante elevados, como é o caso do sexo masculino entre os 34 e 41 anos. No entanto, também existem valores nulos entre os 18 e os 33 anos e, no caso do sexo masculino, também entre os 42 e 49 anos. Através do gráfico 1.15 observou-se um aumento dos valores de OR dos 33 aos 49 anos e, de seguida, uma ligeira diminuição até aos 58 e, novamente, um ligeiro aumento até aos 65. Já no gráfico 1.16 verificou-se um pico acentuado entre os 34 e os 41 e valores muito baixos entre os 50 e 65. Quanto à tabela, observou-se que, em ambos os sexos, existe maior percentagem de população sem DRC e sem anemia (17,821% no sexo feminino e 10,063% no sexo masculino).

- Hemoglobina e GFR-CKD

Tabela 1.11 – Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e CFR/sem CFR resultante dos níveis de hemoglobina e GFR-CKD.

	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	CFR	0,358	6,749	0,606	0,076	0,087
TOTAL		Sem CFR	1,876	21,455			
	18-25	CFR	0,003	0,055	0,646	0,491	2,059
		Sem CFR	0,154	2,040			
	26-33	CFR	0,004	0,153	0,194	0,133	0,421
		Sem CFR	0,382	2,815			
	34-41	CFR	0,032	0,518	0,477	0,165	0,253
		Sem CFR	0,536	4,121			
	42-49	CFR	0,062	1,049	0,638	0,175	0,242
		Sem CFR	0,386	4,192			
	50-57	CFR	0,075	1,802	0,728	0,191	0,26
		Sem CFR	0,249	4,354			
	58-65	CFR	0,182	3,172	1,338	0,294	0,377
		Sem CFR	0,169	3,933			

FEMININO	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	CFR	0,308	3,874	0,615	0,083	0,097
		Sem CFR	1,811	14,010			
	18-25	CFR	0,003	0,036	0,631	0,483	2,057
		Sem CFR	0,153	1,301			
	26-33	CFR	0,004	0,079	0,266	0,183	0,589
		Sem CFR	0,378	1,979			
	34-41	CFR	0,028	0,276	0,553	0,204	0,324
		Sem CFR	0,533	2,891			
	42-49	CFR	0,052	0,635	0,605	0,179	0,254
		Sem CFR	0,370	2,720			
	50-57	CFR	0,070	1,034	0,782	0,214	0,294
		Sem CFR	0,240	2,782			
	58-65	CFR	0,151	1,814	1,414	0,341	0,45
		Sem CFR	0,138	2,338			
MASCULINO	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	CFR	0,134	2,791	1,916	0,443	0,576
		Sem CFR	0,184	7,325			
	18-25	CFR	0,001	0,019	0	0	0
		Sem CFR	0,005	0,735			
	26-33	CFR	0,001	0,072	1,272	1,097	7,987
		Sem CFR	0,012	0,828			
	34-41	CFR	0,009	0,237	2,759	1,487	3,225
		Sem CFR	0,017	1,215			
	42-49	CFR	0,017	0,406	1,659	0,731	1,306
		Sem CFR	0,038	1,451			
	50-57	CFR	0,024	0,749	1,278	0,502	0,827
		Sem CFR	0,039	1,542			
	58-65	CFR	0,082	1,308	1,343	0,357	0,487
		Sem CFR	0,072	1,554			

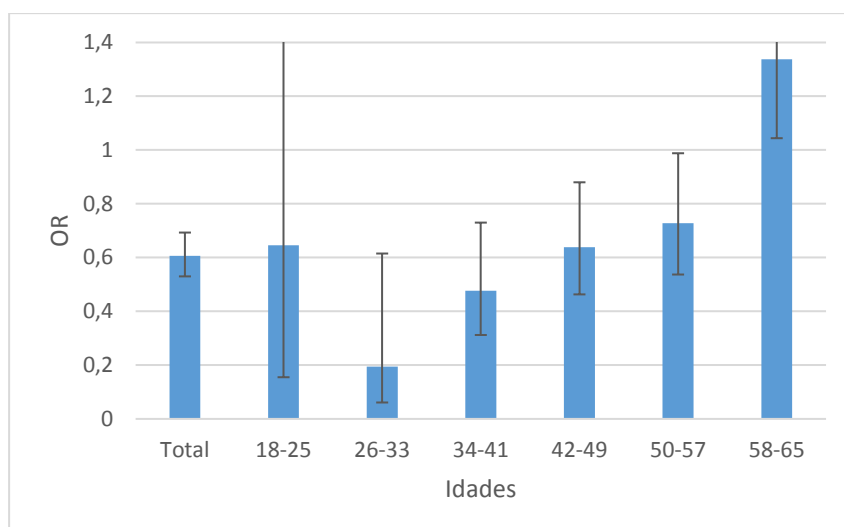


Gráfico 1.17 – Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e GFR-CKD pela idade no CFR.

De seguida, analisaram-se os valores da hemoglobina e GFR-CKD. Nesta situação, os valores de OR são inferiores a 1, exceto um dos casos (58 aos 65 anos). Com base no gráfico 1.17, verificou-se uma diminuição dos valores de OR dos 18 aos 33 anos e, de seguida, um aumento contínuo até aos 65 anos, tal como se verificou nos valores da hemoglobina e GFR-MDRD (gráfico 1.11). Através da tabela 1.13 verificou-se que existe maior população (21,455%) sem CFR e sem anemia.

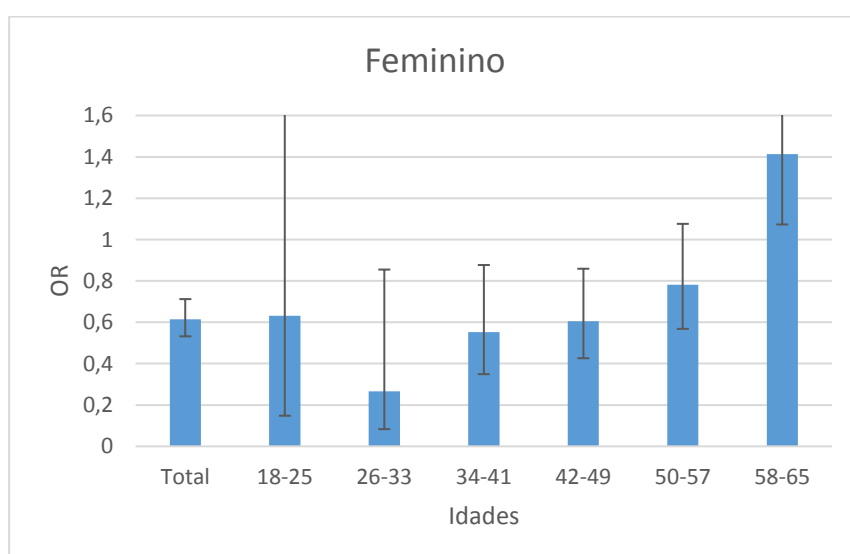


Gráfico 1.18 – Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e GFR-CKD pela idade no CFR.

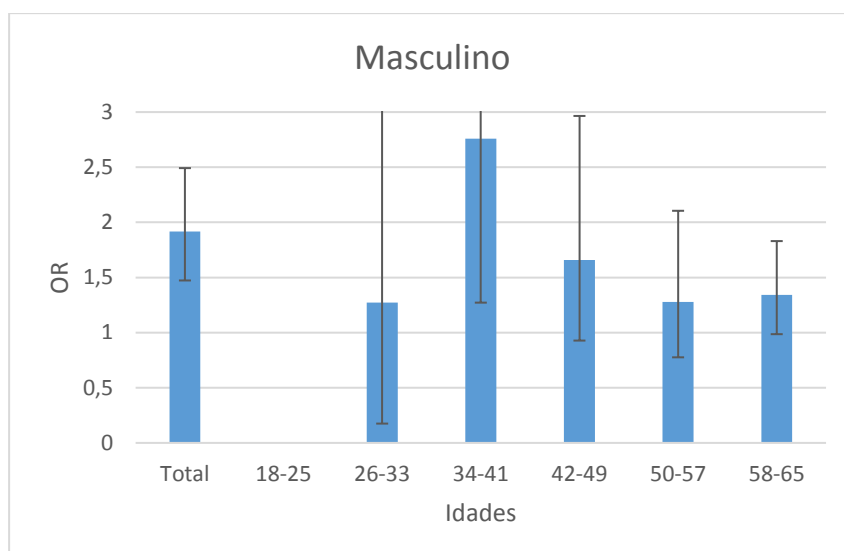


Gráfico 1.19 – Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e GFR-CKD pela idade no CFR.

Segundo a análise com base no sexo, verificou-se que tanto existem valores de OR inferiores a 1 como superiores. A partir do gráfico 1.18 observou-se uma diminuição dos valores de OR dos 18 aos 33 anos e, de seguida, um aumento contínuo até aos 65 anos, assim como no gráfico anterior (gráfico 1.17). Quanto ao gráfico 1.19 verificou-se um aumento dos 18 aos 41, seguindo-se uma diminuição até aos 57 e, por fim, um ligeiro aumento até aos 65, tal como se verificou no gráfico 1.13. A situação em que o valor de OR é 0 (18 aos 25 anos), deve-se ao facto de o número de indivíduos não saudáveis a realizar análises ser baixo, neste caso ser mesmo nulo. Quanto à tabela, observou-se que existe maior população sem CFR e sem anemia em ambos os sexos (14,010% no sexo feminino e 7,325% no sexo masculino).

Tabela 1.12 - Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e DRC/sem DRC resultante dos níveis de hemoglobina e GFR-CKD.

	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	DRC	0,054	0,122	5,663	1,772	2,579
TOTAL		Sem DRC	2,180	28,082			
	18-25	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	15,777	2,095			
	26-33	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,384	2,967			
	34-41	DRC	0,005	0,004	10,984	8,534	38,263
		Sem DRC	0,563	4,635			
	42-49	DRC	0,008	0,008	11,909	8,089	25,223
		Sem DRC	0,439	5,233			
	50-57	DRC	0,008	0,028	5,538	3,323	8,312
		Sem DRC	0,316	6,128			
	58-65	DRC	0,031	0,082	8,271	3,238	5,322
		Sem DRC	0,320	7,024			

FEMININO	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	DRC	0,036	0,055	5,636	2,179	3,551
		Sem DRC	2,083	17,829			
	18-25	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,155	1,337			
	26-33	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,380	2,058			
	34-41	DRC	0,003	0,001	11,333	10,308	113,941
		Sem DRC	0,559	3,166			
	42-49	DRC	0,003	0,003	7,994	6,872	48,956
		Sem DRC	0,419	3,352			
	50-57	DRC	0,007	0,008	10,483	7,308	24,133
		Sem DRC	0,303	3,809			
	58-65	DRC	0,023	0,040	8,739	4	7,377
		Sem DRC	0,267	4,111			
MASCULINO	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	DRC	0,039	0,046	30,825	12,393	20,725
		Sem DRC	0,279	10,070			
	18-25	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,005	0,754			
	26-33	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,013	0,900			
	34-41	DRC	0,004	0,001	191,118	172,211	1740,772
		Sem DRC	0,023	1,451			
	42-49	DRC	0,011	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,044	1,857			
	50-57	DRC	0,004	0,012	12,886	9,514	36,352
		Sem DRC	0,059	2,279			
	58-65	DRC	0,020	0,029	14,414	7,157	14,216
		Sem DRC	0,134	2,832			

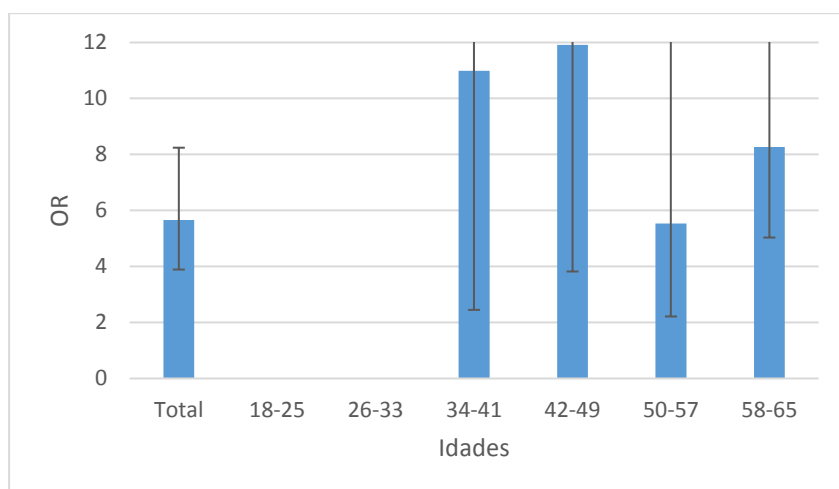


Gráfico 1.20 – Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e GFR-CKD pela idade na DRC.

Quanto à DRC, os valores de OR são superiores a 0, exceto entre os 18 e os 33 anos. Com base no gráfico 1.20, verificou-se um aumento dos valores de OR dos 33 aos 49 anos e, de seguida, uma diminuição até aos 57 e, por fim, um ligeiro aumento até aos 65 anos, tal como se verificou nos valores do sexo feminino da hemoglobina e GFR-MDRD (gráfico 1.15). Através da tabela 1.14 verificou-se que cerca de 28,082% da população não tem DRC nem anemia (superior às restantes percentagens).

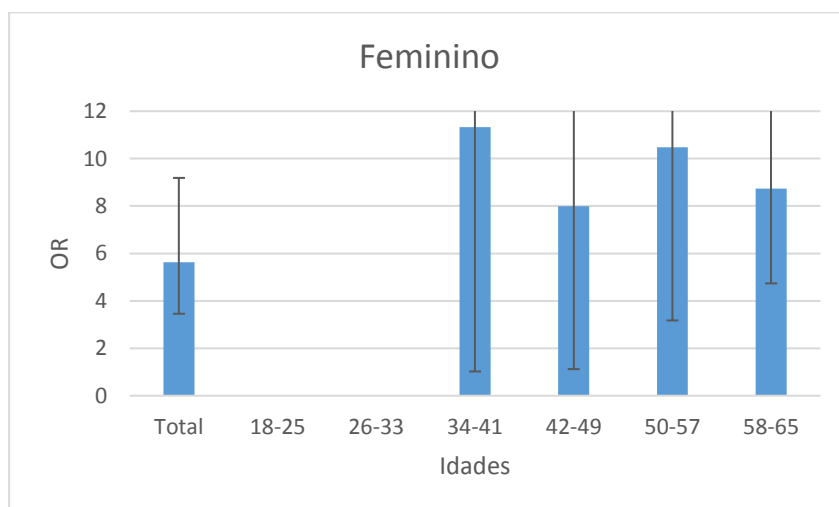


Gráfico 1.21 – Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e GFR-CKD pela idade na DRC.

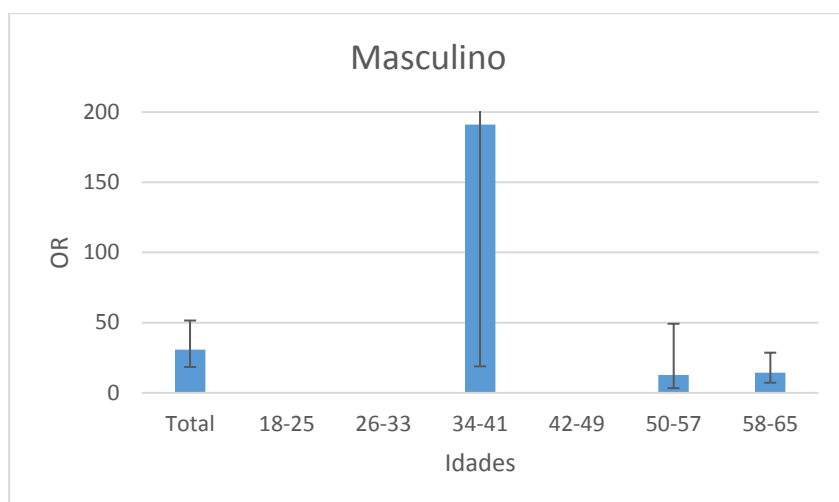


Gráfico 1.22 – Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e GFR-CKD pela idade na DRC.

Nesta situação, verificou-se que os valores de OR são superiores a 0, exceto entre os 18 e os 33 e, no caso do sexo masculino, também entre os 42 e 49, tal como se verificou na hemoglobina e GFR-MDRD. A partir do gráfico 1.21 observou-se um aumento drástico dos valores de OR dos 33 aos 41 anos e, de seguida, uma ligeira diminuição dos 41 aos 49, seguindo-se um pequeno aumento dos 49 aos 57 e, novamente uma diminuição até aos 65. Quanto ao gráfico 1.22, verificou-se um pico acentuado entre os 34 e os 41 anos e valores muito baixos entre os 50 e 65, tal como sucedeu no gráfico 1.16. Quanto à tabela, observou-se que existe maior população sem CFR e sem anemia em ambos os sexos (17,829 % no sexo feminino e 10,070% no sexo masculino).

- Hemoglobina e eGFR

Tabela 1.13 – Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e CFR/sem CFR resultante dos níveis de hemoglobina e eGFR.

TOTAL	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	CFR	0,024	0,103	2,544	1,298	2,652
		Sem CFR	0,023	0,248			
	18-25	CFR	0,001	0,005	0	0	0
		Sem CFR	0,003	0,019			
	26-33	CFR	0,001	0,003	0	0	0
		Sem CFR	0,003	0,020			
	34-41	CFR	0,001	0,003	0	0	0
		Sem CFR	0,005	0,024			
	42-49	CFR	0,008	0,005	24	20,44	137,795
		Sem CFR	0,003	0,043			
	50-57	CFR	0,005	0,032	2,722	2,158	10,423
		Sem CFR	0,004	0,066			
	58-65	CFR	0,011	0,055	2,78	1,996	7,077
		Sem CFR	0,005	0,076			

FEMININO	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	CFR	0,020	0,062	1,692	0,925	2,04
		Sem CFR	0,021	0,111			
	18-25	CFR	0,001	0,004	0	0	0
		Sem CFR	0,003	0,008			
	26-33	CFR	0,001	0,003	0	0	0
		Sem CFR	0,003	0,009			
	34-41	CFR	0,001	0,001	0	0	0
		Sem CFR	0,005	0,007			
	42-49	CFR	0,008	0,003	19,5	17,308	153,993
		Sem CFR	0,003	0,017			
	50-57	CFR	0,005	0,019	2,476	1,992	10,186
		Sem CFR	0,004	0,035			
	58-65	CFR	0,007	0,032	1,806	1,417	6,576
		Sem CFR	0,004	0,035			
MASCULINO	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	CFR	0,011	0,035	7,615	4,229	9,51
		Sem CFR	0,005	0,133			
	18-25	CFR	0,001	0,001	0	0	0
		Sem CFR	0,001	0,011			
	26-33	CFR	0,001	0,001	0	0	0
		Sem CFR	0,001	0,009			
	34-41	CFR	0,001	0,001	0	0	0
		Sem CFR	0,001	0,017			
	42-49	CFR	0,001	0,001	18	16,88	271,284
		Sem CFR	0,001	0,024			
	50-57	CFR	0,001	0,013	0	0	0
		Sem CFR	0,001	0,031			
	58-65	CFR	0,009	0,017	8,077	4,904	12,484
		Sem CFR	0,003	0,040			

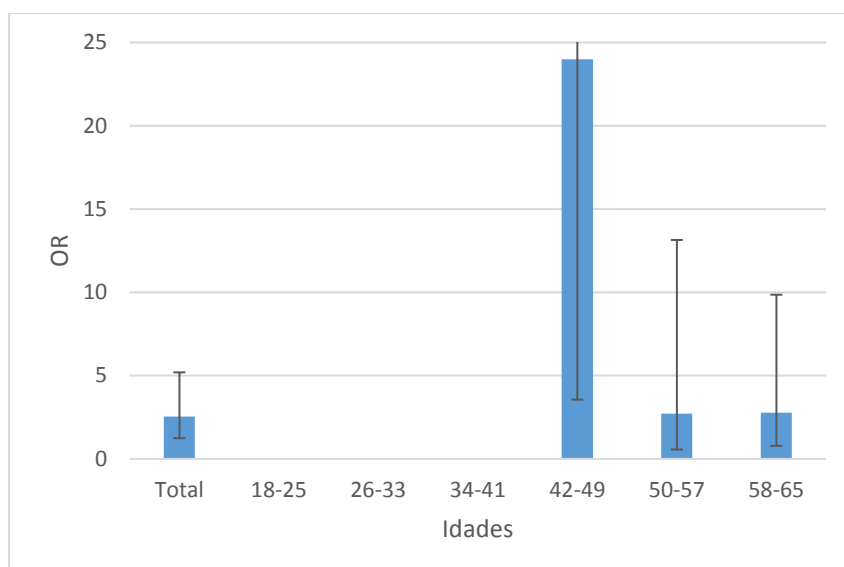


Gráfico 1.23 – Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e eGFR pela idade no CFR.

Por fim, analisaram-se os valores da hemoglobina e eGFR. Quanto aos valores de OR, verificou-se que tanto existem valores superiores como inferiores a 1. Quanto ao gráfico 1.23, verificou-se valores nulos dos 18 aos 41 anos, seguindo-se um aumento acentuado até aos 49 e, por fim, uma diminuição significativa até aos 65 anos. Neste caso, os valores nulos de OR devem-se ao baixo número de indivíduos a realizar análises. Quanto à tabela 1.15, verificou-se que a maior percentagem é a de população sem CFR e sem anemia (0,248%), no entanto é uma percentagem bastante reduzida em relação à dos restantes parâmetros. Esta situação deve-se ao facto de o número de indivíduos que realizou análises à hemoglobina e ao eGFR ser um número baixo.

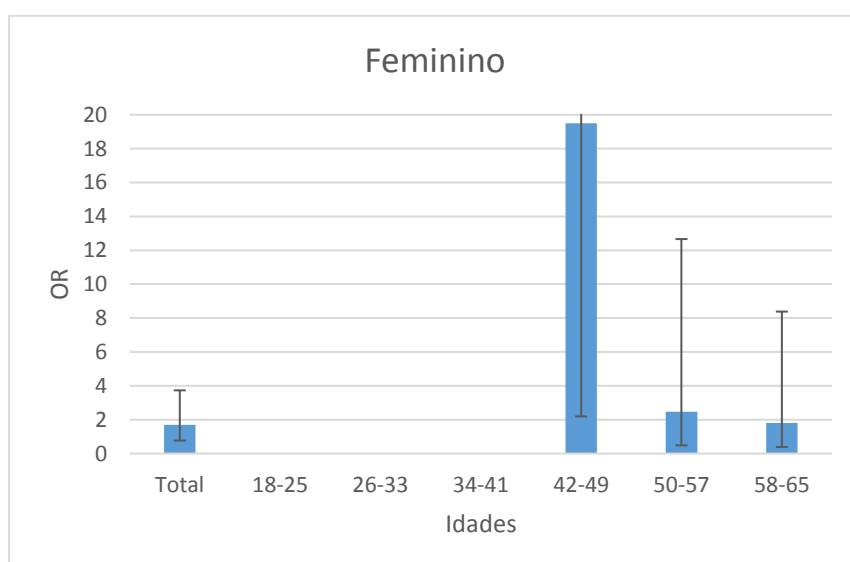


Gráfico 1.24 – Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e eGFR pela idade no CFR.

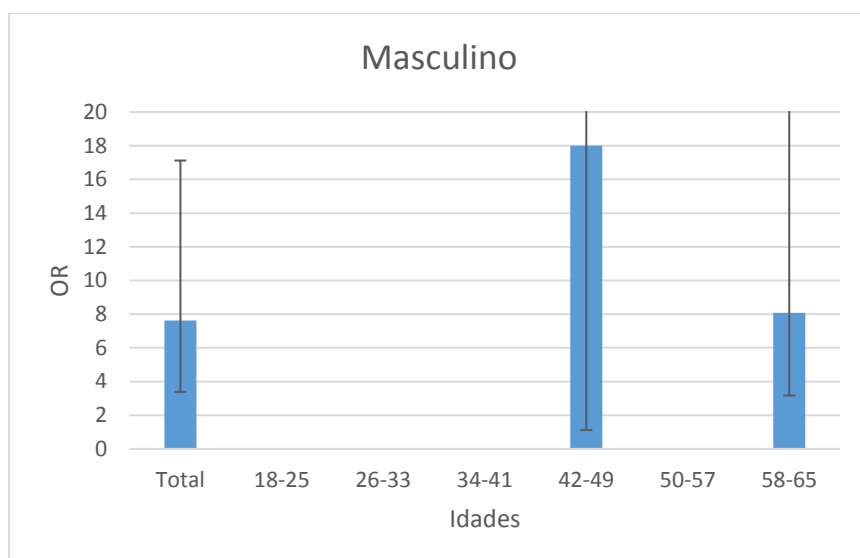


Gráfico 1.25 – Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e eGFR pela idade no CFR.

Com base no sexo, verificou-se que tanto existem valores de OR inferiores a 1 como superiores, sendo que os valores inferiores são todos nulos. Após análise dos gráficos 1.24 e 1.25, observou-se um valor de OR um pouco mais acentuado entre os 42 e os 49 anos de idade, sendo que nas restantes idades o valor de OR é mais baixo, chegando mesmo a ser nulo. Os valores nulos de OR devem-se, também, ao baixo número de indivíduos a realizar análises. Quanto à tabela 1.15, observou-se que, tanto no sexo feminino como masculino, existe uma maior percentagem de população que não tem CFR nem anemia (0,111% e 0,133% respetivamente).

Tabela 1.14- Percentagem de população entre os 18 e os 65 anos com anemia/sem anemia e DRC/sem DRC resultante dos níveis de hemoglobina e e-GFR.

	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	DRC	0,005	0,011	4,097	2,931	10,301
TOTAL		Sem DRC	0,042	0,340			
	18-25	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,003	0,024			
	26-33	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,003	0,023			
	34-41	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,005	0,027			
	42-49	DRC	0,003	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,008	0,048			
	50-57	DRC	0,001	0,003	5,917	5,451	69,181
		Sem DRC	0,008	0,095			
	58-65	DRC	0,001	0,009	0	0	0
		Sem DRC	0,016	0,122			
	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	DRC	0,004	0,007	2,657	2,058	9,121

FEMININO		Sem DRC	0,038	0,166			
	18-25	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,003	0,012			
	26-33	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,003	0,012			
	34-41	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,005	0,008			
	42-49	DRC	0,003	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,008	0,020			
	50-57	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,008	0,054			
	58-65	DRC	0,001	0,007	0	0	0
		Sem DRC	0,011	0,060			
MASCULINO	Classe		Anemia	Sem Anemia	OR	Barra inferior	Barra superior
	Total	DRC	0,004	0,003	20,5	17,473	118,349
		Sem DRC	0,012	0,165			
	18-25	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,001	0,012			
	26-33	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,001	0,009			
	34-41	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,001	0,019			
	42-49	DRC	0,001	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,003	0,025			
	50-57	DRC	0,001	0,003	0	0	0
		Sem DRC	0,001	0,042			
	58-65	DRC	0,004	0,001	0	0	0
		Sem DRC	0,008	0,058			

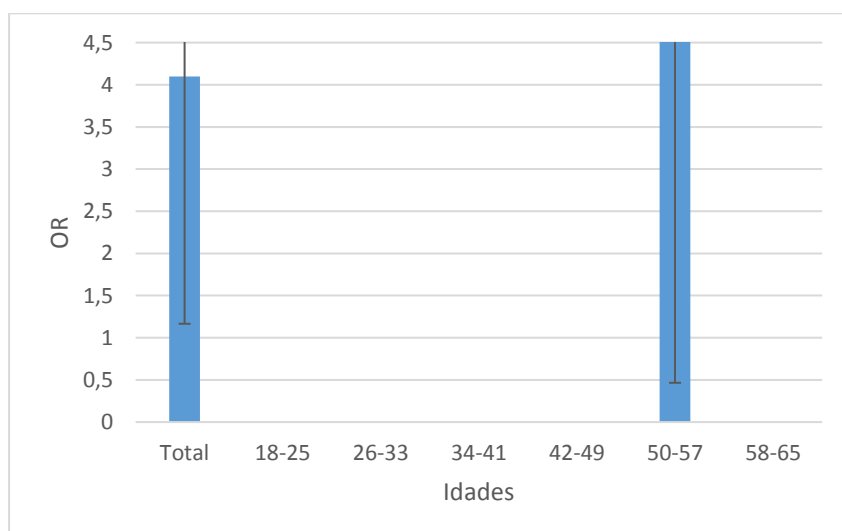


Gráfico 1.26 – Distribuição dos valores do OR de toda a população com hemoglobina e eGFR pela idade na DRC.

Finalmente, em relação à DRC, verificou-se valores de OR superiores a 0 apenas entre os 50 e os 57 anos. Em todas as restantes idades, os valores de OR são nulos. Esta situação poderá dever-se ao baixo número de indivíduos a realizar análises. Quanto à tabela 1.16, verificou-se que cerca de 0,340% da população não tem DRC nem anemia (superior às restantes percentagens).

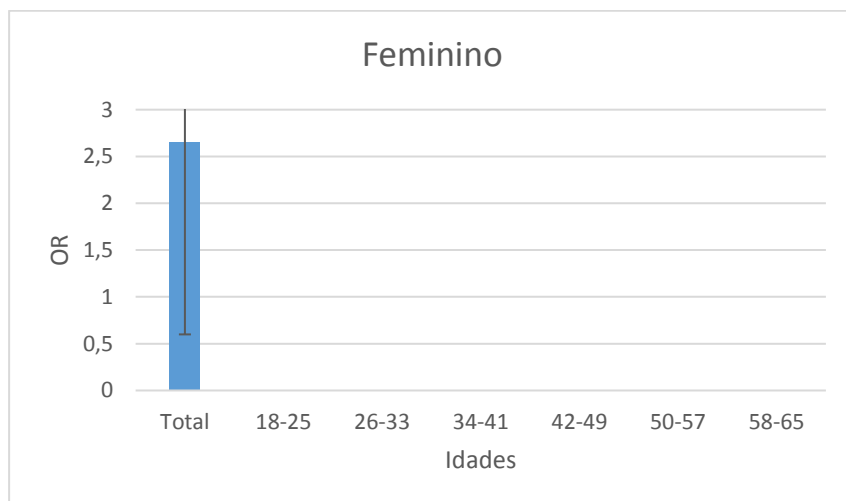


Gráfico 1.27 – Distribuição dos valores do OR da população feminina com hemoglobina e eGFR pela idade na DRC.

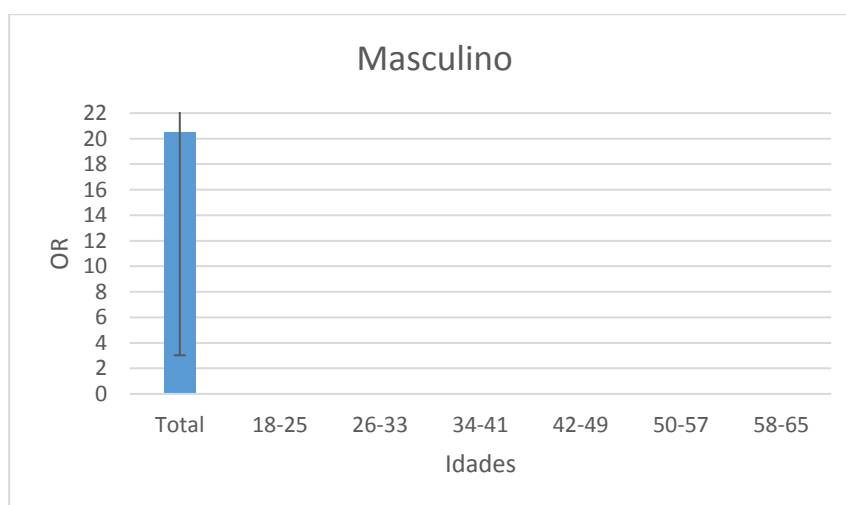


Gráfico 1.28 – Distribuição dos valores do OR da população masculina com hemoglobina e eGFR pela idade na DRC.

Quanto ao sexo, observou-se que, em todas as idades, os valores de OR são nulos, o que, também, poderá dever-se ao baixo número de indivíduos a realizar análises. Quanto à tabela, observou-se que cerca de 0,166% do sexo feminino e 0,165% do sexo masculino não têm DRC nem anemia (superior às restantes percentagens).

Discussão

Através dos gráficos de dispersão observa-se que, em todos os casos, existe uma maior percentagem de população com valores de hemoglobina > 12 g/dL, valores de creatinina entre 0,5 mg/dL e 1,2 mg/dL e valores de GFR > 90 mL/min). Quanto às percentagens de população com DRC e anemia verifica-se que são maiores na GFR do que na creatinina.

Com base no CFR e a partir da análise dos resultados da hemoglobina e creatinina, verifica-se que os valores de OR são, maioritariamente, superiores a 1. De uma forma geral, há um aumento dos níveis de OR dos 18 aos 49 anos, seguindo-se uma diminuição até aos 57 anos e, por fim, novamente um aumento até aos 65. O mesmo já não acontece nos resultados da hemoglobina e GFR, onde, maioritariamente, os valores de OR são inferiores a 1. No caso de GFR-MDRD e GFR-CKD, verifica-se uma diminuição dos valores de OR dos 18 aos 33 anos e, de seguida, um aumento contínuo até aos 65 anos. Quanto à eGFR, observa-se um OR acentuado entre os 42 e os 49 anos de idade, sendo que nas restantes idades o valor de OR é mais baixo, chegando mesmo a ser nulo.

Com base na DRC, analisando-se os resultados da hemoglobina e creatinina, verifica-se, de modo geral, que os valores de OR são maioritariamente nulos, exceto entre os 34 e 41 anos e entre os 58 e 65 anos. Já no caso da GFR-MDRD e GFR-CKD observa-se, no geral, um aumento dos valores de OR dos 18 aos 41 anos, seguindo-se uma diminuição até aos 57 e, por fim, novamente um aumento até aos 65, sendo que o valor entre os 18 e os 25 anos é zero. Quanto à eGFR, verifica-se que os valores de OR são maioritariamente nulos.

Relativamente ao sexo, na maioria dos casos verifica-se uma maior variabilidade dos níveis de OR no sexo masculino, havendo valores nulos em idades mais jovens e valores bastante acentuados noutras idades. No entanto, a maioria dos valores são superiores aos do sexo feminino.

Através da análise das tabelas e com base no principal objetivo deste estudo verifica-se que as percentagens de CFR com base na creatinina são inferiores a 1% e estas aumentam com a idade, sendo que as do sexo feminino são inferiores às do sexo masculino. Já no caso das percentagens de CFR com base na GFR verifica-se que existem algumas percentagens superiores a 1%, principalmente em idades mais tardias, sendo que estas percentagens também aumentam com a idade e são, em geral, superiores no sexo feminino. Quanto às percentagens de DRC com base na creatinina, todas elas são inferiores a 1% e aumentam com a idade, no entanto, a nível do sexo, não se verifica qualquer tipo de relevância. Com base na GFR, são também todas inferiores a 1% e também aumentam com a idade, não havendo qualquer tipo de relevância em relação ao sexo. No caso da anemia, existem alguns valores superiores a 1% e esta é superior no sexo feminino, sendo que aumenta até aos 41 anos e, de seguida, diminui até aos 65. No sexo masculino aumenta com a idade. No caso das percentagens de CFR e anemia com base na creatinina, observa-se que todas as percentagens são inferiores a 1% e aumentam com a idade, não havendo relevância no sexo. Com base na GFR, também se verifica que as percentagens são inferiores a 1% e que aumentam com a idade, sendo que no sexo feminino são superiores às do sexo masculino. Por fim, analisando os valores de DRC e anemia com base na creatinina, verifica-se que todos são inferiores a 1% e não há relevância na idade e no sexo. Com base na GFR, todos os valores também são inferiores a 1% e, no geral, aumentam com a idade, não havendo relevância no sexo. Também se verifica que as percentagens de CFR são bastante superiores às de DRC.

Conclusão

A partir da análise dos gráficos de dispersão, conclui-se que existe maior percentagem de população com valores de hemoglobina normais, o que significa que não têm anemia. O mesmo acontece com a creatinina e com o GFR, logo existe uma maior percentagem de população que não tem CFR nem DRC. Relativamente às percentagens de DRC e anemia conclui-se que o GFR é o melhor parâmetro para avaliar a DRC.

Com base nos valores de OR conclui-se que, utilizando os parâmetros hemoglobina e creatinina, uma vez que a maioria dos valores é superior a 1, existe uma relação entre a anemia e o CFR, ou seja, quando se tem CFR, também se tem anemia ou quando não se tem CFR, também não se tem anemia. No entanto, no caso da DRC e da anemia, não se verifica o mesmo, ou seja, não há relação entre a DRC e a anemia porque, muito provavelmente, quando é diagnosticado CFR e evolução para DRC, a anemia começa a ser corrigida para reduzir a morbilidade dos doentes, por exemplo através da administração de EPO. Utilizando os parâmetros hemoglobina e GFR-MDRD e GFR-CKD verifica-se o contrário. Nestes dois casos não existe relação entre a anemia e o CFR mas sim entre a DRC e a anemia. Já no caso da hemoglobina e e-GFR, não existe relação nem entre a anemia e o CFR, nem entre a DRC e a anemia, no entanto esta situação também se deve ao facto de o número de indivíduos que fazem análises a este parâmetro ser inferior ao número de indivíduos que fazem análises aos restantes parâmetros. Assim, pode-se, também, concluir que a GFR é um melhor parâmetro para avaliar a DRC.

Quanto à idade, com base nas percentagens, conclui-se, de uma forma geral, que existe uma maior probabilidade de ter DRC em idades superiores, principalmente a partir dos 58 até aos 65 anos de idade, visto que tanto a DRC como o CFR aumentam com a idade. Quanto ao sexo, não existe relevância entre os valores.

Por fim, verifica-se que o número de indivíduos com CFR e anemia é superior ao número de indivíduos com DRC e anemia. Também se conclui que a maioria da população não apresenta DRC, uma vez que a maioria das percentagens são inferiores a 1%. Esta situação deve-se, também, ao facto de a maioria da população ser saudável e de se tratar apenas de análises de rotina.

Bibliografia

1. Teixeira CG, Duarte MC, Prado CM, Albuquerque EC, A. L. Impact of chronic kidney disease on quality of life, lung function, and functional capacity. *90*: 580-86 (2014).
2. Marinho, A. W. G. B., Penha, A. da P., Silva, M. T. & Galvão, T. F. Prevalence of chronic renal disease among Brazilian adults: a systematic review. *Cad. Saúde Coletiva* **25**, 379–388 (2017).
3. Couto, K. G. *et al.* Prevalence of Cases of Chronic Renal Insufficiency (DRC) Served by the Emergency Service of Emergency of Rio Verde, Goiás. 47–54 (2017).
4. Vanelli, C. P., Freitas, E. B. De, Bastos, K. V. & Ferreira, G. F. Overweight in chronic renal disease patients candidates for kidney transplantation. *Ciência e Saúde* **10**, 127–132 (2017).
5. Domingos, M. A. M., Goulart, A. C., Lotufo, P. A., Benseñor, I. J. M. & Titan, S. M. de O. Chronic kidney disease - determinants of progression and cardiovascular risk. PROGREDIR cohort study: design and methods. *Sao Paulo Med. J.* **135**, 133–139 (2017).
6. Pereira, B. J. *et al.* Risk factors for the progression of chronic kidney disease after acute kidney injury. *J. Bras. Nefrol.* 0 (2017). doi:10.5935/0101-2800.20170041
7. Ribeiro, R. D. C. H. M. *et al.* Characterization and etiology of chronic renal failure in a nephrology unit in the interior of the State of São Paulo. *ACTA Paul. Enferm.* **21**, 207–211 (2008).
8. Bastos, M. G., Bregman, R. & Kirsztajn, G. M. Chronic kidney disease: frequent and severe, but also preventable and treatable. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **56**, 248–253 (2010).
9. Werbert, A., Da, S. & Azevedo, A. P. D. E. THE KNOWLEDGE OF THE CARRIER OF SYSTEMIC BLOOD HYPERTENSION ABOUT. **20**, 21–25 (2017).
10. Eduardo, L. *et al.* CASE REPORT OF RESISTANT HYPERTENSION SECONDARY TO ATHEROSCLEROTIC RENAL ARTERY STENOSIS. **12**, 21–23 (2015).
11. Naranjo Restrepo S, M. H. J. Embolization of renal arteries for the treatment of uncontrolled arterial hypertension. *Rev CES Med* 30(2): 181-187 (2016).
12. Asimakopoulos AD, Gaston R, Miano R, Annino F, Mugnier C, Dutto L, et al. Laparoscopic pretransplant nephrectomy with morcellation in autosomic-dominant polycystic kidney disease patients with end-stage renal disease. *Surg Endosc* 29(1):236-44 (2015).
13. Toscano, C. M. National campaigns for the detection of chronic noncommunicable diseases: diabetes and hypertension. *Cien. Saude Colet.* **9**, 885–895 (2004).
14. Bastos, M. G. *et al.* Chronic Kidney Disease: Problems and Solutions. *J Bras Nefrol* 26(4): 202-215 (2004).
15. Gonçalves, É. M. *et al.* Evaluation of dental insertion loss in patients with chronic renal disease on hemodialysis. *J Bras Nefrol* **33**, 291–294 (2011).
16. Kim, Y. J. *et al.* Evaluation of periodontal condition and risk in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Einstein (São Paulo)* **15**, 173–177 (2017).

17. Vilela EM, Bastos JA, Fernandes N, Ferreira AP, Chaoubah A, B. M. Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. *Clin. (Sao Paulo)* 66(4):657-62 (2011).
18. Kadiroglu AK, Kadiroglu ET, Sit D, Dag A, Y. M. Periodontitis is an important and occult source of inflammation in hemodialysis patients. *Blood Purif* 24(4):400-4 (2006).
19. Higa, K., Kost, M. T., Soares, D. M., De Morais, M. C. & Polins, B. R. G. QUALITY OF LIFE OF PEOPLE WITH CHRONIC RENAL DISEASE IN HEMODIALYTIC TREATMENT. *ACTA Paul. Enferm.* **21**, 203–206 (2008).
20. Murphey MD, Sartoris DJ, Pathria MN, M. N. Musculoskeletal manifestations of chronic renal insufficiency. *Radiographics* 13:35779 (1993).
21. Eastwood J, P. M. Renal bone disease. *Rheumatol.* 2^a ed., Londres, Mosby (1998).
22. Delmez J, K. J. Bone disease. *Man. Diálise*, 3a. ed., Belo Horizonte, Medsi (2003).
23. Kay J, H. J. Musculoskeletal and Rheumatological Diseases. *Man. Diálise*, 3^a ed., Belo Horizonte, Medsi (2003).
24. Bardin T, Zingraff J, Benoit J, Kuntz D, D. T. Amyloidosis in hemodialysis patients. *Press. Med* 16:907-10 (1987).
25. Kurer MH, Baillod RA, M. J. Musculoskeletal manifestations of amyloidosis. *J Bone Jt. Surg Br* 73:271-6 (1991).
26. M, C. Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Rheumatol. Secrets*, 2^a ed., Philadelphia, Hanley Belfus, Inc. (2002).
27. Bardin T, F. P. Rheumatological complications of dialysis. *Ann Radiol* 36:74-80 (1993).
28. BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E. . Clinical Chemistry. *Philadelphia: Saunders* (1999).
29. Sodré, F. L., Costa, J. C. B. & Lima, J. C. C. Evaluation of renal function and damage: a laboratorial challenge. *J. Bras. Patol. e Med. Lab.* **43**, 329–337 (2007).
30. MADERO, M.; SARNAK, M. J.; STEVENS, L. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **15**, 610–6 (2006).
31. HOFFMANN, A.; NIMTZ, M.; CONRADT, H. S. Molecular characterization of beta-trace protein in human serum and urine: a potential diagnostic marker for renal diseases. *Glycobiology* **7**, 499–506 (1997).
32. DHARNIDHARKA, V. R.; KWON, C.; STEVENS, G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* **40**, 221–6 (2002).
33. Waki, M. F., Martorelli, C. R., Mosko, P. E. & Kogika, M. M. Classification into stages of chronic kidney disease in dogs and cats - clinical, laboratorial and therapeutic approach. *Ciência Rural* **40**, 2226–2234 (2010).
34. Sc, M., Leguisamo, C. P. & Sc, D. Respiratory muscle strength and functional capacity of patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Fisioter Bras* **17**, 457–463 (2016).

35. POLZIN, D. J. et al. Chronic kidney disease. *Textb. Vet. Intern. Med.* 1756–1785 (2005).
36. POLZIN, D. J. Diagnosing & staging kidney disease in dogs and cats. (2008).
37. BACIC, A. et al. Evaluation of albuminuria and its relationship with blood pressure in dogs with chronic kidney disease. *Vet. Clin. Pathol.* 1–7 (2010).
38. POLZIN, D. J. et al. Kirk's current veterinary therapy XIV. 892–895 (2009).
39. KIDDER, A.; CHEW, D. Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD What's out there? *J. Feline Med. Surg.* **11**, 913–924 (2009).
40. ELLIOTT, D.; LEFEBVRE, H. Chronic renal disease: the importance of nutrition. *Encycl. canine Clin. Nutr.* 252–282 (2006).
41. POLZIN, D. J. Guidelines for conservatively treating chronic kidney disease. *Vet. Med.* 788–799 (2007).
42. ELLIOTT, J.; WATSON, A. D. J. Chronic kidney disease: staging and management. *Kirk's Curr. Vet. Ther. XIV* 883–891 (2009).
43. MAY, S.N.; LANGSTON, C. . Managing chronic renal failure. *Compend. Vet.* 853–864 (2006).
44. POLZIN, D. J. et al. Chronic Renal Insufficiency. *Treaty Intern. Med. Vet.* 1721–1749 (2004).
45. LANGSTON, C. Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **38**, 677–697 (2008).
46. CHEW, D.J.; GIEG, J. A. Fluid therapy during intrinsic renal failure. *Fluid, electrolyte acidbase Disord. .small Anim. Pract.* 518–540 (2006).
47. GIACHINI, E., ZANESCO, C., LIMA, J. F., TAVARES, D. & SILVA, R. E. PREVENTION OF CHRONIC RENAL DISEASE ON WORLD RIM DAY: NURSING ASSISTANCE AND INTERDISCIPLINARY ACTION. *BJSCR* **15**, 206–207 (2016).
48. Paulo, U. D. S. *et al.* QUALITY OF LIFE OF PEOPLE WITH CHRONIC RENAL DISEASE IN HEMODIALYTIC TREATMENT. *Rev Latino-am Enferm.* 13(5):670-6 (2005).
49. Kusumoto, L., Marques, S., Haas, V. J. & Aparecida, R. Adults and elderly on hemodialysis evaluation of health related quality of life. *ACTA - Paul. Enferm.* **21**, 152–159 (2008).
50. Pauletto MR, Beuter M, T. E. et al. PATIENTS' PERCEPTION FOR KIDNEY TRANSPLANTATION ON HEMODIALYSIS OUT OF WAITING LIST. *Rev enferm UFPE line* **10**, 1194–201 (2016).
51. Madeiro, a. C., Machado, P. D. L. C., Bonfim, I. M., Braqueais, A. R. & Lima, F. E. T. Adherence of chronic renal failure patients to hemodilysis treatment. *ACTA Paul. Enferm.* **23**, 546–551 (2010).
52. Brasileira de Enfermagem Brasil Albuquerque, A. *et al.* Predisposing factors of nursing diagnoses in patients submitted to kidney transplantation. *Rev. Bras. Enferm.* **63**, 98–103 (2010).

53. Sadala, M. L. A., Bruzos, G. A. de S., Pereira, E. R. & Bucuvic, E. M. Patients' experiences of peritoneal dialysis at home: a phenomenological approach. *Rev. Lat. Am. Enfermagem* **20**, 68–75 (2012).
54. Ribeiro, D. F., Marques, S., Kusumota, L. & De Cássia Helu Mendonça Ribeiro, R. Follow-up procedure of the elderly in continuous outpatient peritoneal dialysis at home. *ACTA Paul. Enferm.* **22**, 761–766 (2009).
55. Arenas, V. G., Barros, L. F. N. M., Lemos, F. B., Martins, M. A. & David-Neto, E. Quality of Life: comparison between patients on automated peritoneal dialysis and patients on hemodialysis. *Acta Paul. Enferm.* **22**, 535–539 (2009).
56. Liu, S. *et al.* Application of automated peritoneal dialysis in urgent-start peritoneal dialysis patients during the break-in period. *Int. Urol. Nephrol.* **50**, 1–9 (2018).
57. Ávila, R. D. *et al.* Survival of chronic renal patients on peritoneal dialysis and hemodialysis. *J. Bras. Nefrol* **21**, 13–21 (1999).
58. Scatolin, B. E. *et al.* Daily life activity of patients on intermittent peritoneal dialysis with cyclor. *Arq. Ciências da Saúde* **17**, 15–21 (2010).
59. Salman, M. *et al.* Prevalence and management of anemia in pre-dialysis Malaysian patients: A hospital-based study. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **62**, 742–747 (2016).
60. Ribeiro-Alves, M. A. & Gordan, P. A. Diagnosis of anemia in patients with chronic kidney disease. *J. Bras. Nefrol.* **36**, 10–13 (2014).
61. Eugênia, M. *et al.* Iron deficiency and Anemia in Chronic Kidney Disease. *J. Bras. Nefrol.* **XXVIII**, 22–26 (2006).
62. Cançado, R. D. & Chiatton, C. S. Anemia of Chronic Disease. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* **24**, 127–136 (2002).
63. Cases, A. *et al.* Anemia in chronic kidney disease: study protocol, management and referral to Nephrology. *Aten. Primaria* **50**, 60–64 (2018).
64. Almeida, F., Santos, S. & Beirão, I. Regulation of erythropoietin production and recent trends in anaemia therapy. *Port J Nephrol Hypert* **29**, 113–122 (2015).
65. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, *et al.* IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* **67**, 1216–1233 (2005).
66. Abensur, H. Anemia of Chronic Renal Disease. *J Bras Nefrol* **26**, 9–11 (2004).
67. Bregman, R. Anemia in Chronic Kidney Disease. *J Bras Nefrol* **31**, 36–41 (2009).
68. NC, A. Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med* **341**, 1986–1995 (1999).
69. RL, J. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin. Infect. Dis.* **25**, 888–895 (1997).
70. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, WernerER, Werner-Felmayer G, Dierich MP, W. H. Immune activation and the anaemia associated with chronic inflammatory disorders. *Eur. J. Haematol* 46:65-70 (1991).

71. Teresa Suárez, Mónica Torrealba, Neifred Villegas, C. O. y M. N. G.-C. Deficiencies of iron, folic acid and vitamin B12 in relation to anemia, in adolescents from an area with a high incidence of congenital malformations in Venezuela. *ALAN, Caracas* **55(2)**, 118–123 (2005).
72. Paniz, C. *et al.* Pathophysiology of vitamin B12 deficiency and its laboratory diagnosis. *J. Bras. Patol. e Med. Lab.* **41(5)**, 323–334 (2005).
73. Abensur, H. *et al.* Actual Aspects of Anemia in Chronic Kidney Disease. *J. Bras. Nefrol.* **28(2)**, 104–107 (2006).
74. Beirao I, Moreira L, Barandela T, et al. Erythropoietin production by distal nephron in normal and familial amyloidotic adult human kidneys. *Clin Nephro* **74**, 327–335 (2010).
75. Nagai T, Yasuoka Y, Izumi Y, et al. Reevaluation of erythropoietin production by the nephron. *Biochem Biophys Res Commun* **449**, 222–228 (2014).
76. Maxwell PH, Ferguson DJ, Osmond MK, et al. Expression of a homologously recombined erythropoietin-SV40 T antigen fusion gene in mouse liver: evidence for erythropoietin production by Ito cells. *Blood* **84**, 1823–1830 (1994).
77. GR, L. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* **20**, 61–80 (1983).
78. Means RTJr, K. S. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* **80**, 1639–1647 (1992).
79. Birgegard G, Hallgren R, K. A. & Stromberg A, Venge P, W. L. Serum ferritin during infection. A longitudinal study. *Scand. J. Haematol* **21**, 333–340 (1978).
80. North M, Dallalio G, Donath AS, M. R. & RT, M. Serum transferrin receptor levels in patients undergoing evaluation of iron stores: correlation with other parameters and observed versus predicted results. *Clin. Lab. Haematol* **19**, 93–97 (1997).
81. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, W., ER, Werner-Felmayer G, Dierich MP, W. & H. Immune activation and the anaemia associated with chronic inflammatory disorders. *Eur. J. Haematol* **46**, 65–70 (1991).
82. Haurani FI, G. D. Primary defective iron reutilization. *Am. J. Med* **42**, 151 (1967).
83. RTJr, M. Advances in the anemia of chronic disease. *Int. J. Hematol* **70**, 7–12 (1999).
84. G, W. Advances in the diagnosis and management for the anemia of chronic disease. *Hematol.* **2000** 42–45 (2000).
85. Joharapurkar, A. A., Pandya, V. B., Patel, V. J., Desai, R. C. & Jain, M. R. Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Breakthrough in the Therapy of Anemia Associated with Chronic Diseases. *J. Med. Chem.* (2017). doi:10.1021/acs.jmedchem.7b01686
86. Singh AK, F. S. The Optimal Hemoglobin in Dialysis Patients—A Critical Review. *Semin. Dial.* **21**, 1–6 (2008).
87. Collins AJ, Li S, St Peter W, et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* **12**, 2465–73 (2001).

88. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, C. & DJ. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **44**, 866–76 (2004).
89. Szczech AL, Barnhart H, Inrig J, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alfa dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* (2008).
90. Guideline for the Treatment of Anemia in Patients with Chronic Renal Disease. *J Bras Nefrol.* **29**, 12–16 (2007).